

FLÁVIA RIGHETTO CITADIN

**LEISHMANIOSE VISCERAL: RELATO DE TRÊS CASOS E REVISÃO DE
LITERATURA.**

**TRABALHO APRESENTADO À UNIVERSIDADE
FEDERAL DE SANTA CATARINA, COMO
REQUISITO PARA A CONCLUSÃO DO CURSO DE
GRADUAÇÃO EM MEDICINA.**

**Florianópolis
Universidade Federal de Santa Catarina
2008**

FLÁVIA RIGHETTO CITADIN

**LEISHMANIOSE VISCERAL: RELATO DE TRÊS CASOS E REVISÃO DE
LITERATURA.**

**Trabalho apresentado à Universidade Federal
de Santa Catarina como requisito para a
conclusão do curso de graduação em
Medicina.**

Coordenador do curso: Prof. Dr. Maurício José Lopes Pereima

Orientador: Prof. Dra. Sônia Faria

Orientador: Prof. Dr. Mário Steindel

**Florianópolis
Universidade Federal de Santa Catarina
2008**

AGRADECIMENTOS

A Deus pelo despertar diário, pela vitória de iniciar o dia mesmo nas épocas de desânimo e tristeza, pela oportunidade de estar ao lado das pessoas nos momentos de pleno deleite e nas agruras da dor e do sofrimento.

A meus pais, Adão e Marli, pela preocupação a cada amanhecer, pelas noites mal dormidas, pela abdicação de sua própria vida em favor dos filhos, pelas palavras e gestos de conforto nos momentos de tempestade.

A meu irmão, pelas atitudes de proteção da irmã caçula e pelos momentos proporcionados de boas risadas.

Ao professor Mário Steindel, pelas longas horas de estudo, pela paciência e dedicação em ensinar a pesquisa científica.

À professora Sônia Faria, que sugeriu trabalhar com calazar e, assim, surgiu o interesse pelo assunto.

Ao meu grande amigo, Michael, companheiro nas atividades do internato médico, conselheiro não apenas nos assuntos técnicos, mas também no tocante à alma.

À grande amiga, Marina, capaz de suportar a convivência ao meu lado, de chorar na minha tristeza, vibrar na minha felicidade e de tornar-se minha irmã no coração.

Aos amigos do Guatá e de Lauro-Müller – a cada retorno à terra natal, uma palavra ou um olhar de incentivo para recuperar as energias e seguir trabalhando.

DEDICATÓRIA

Às vítimas da injustiça social, àqueles a quem
é negado o acesso à saúde e a condições dignas
de vida.

Cada dia a natureza produz o suficiente para nossa
carência. Se cada um tomasse o que lhe fosse necessário,
não havia pobreza no mundo e ninguém morreria de
fome.
Mahatma Gandhi.

SUMÁRIO

RESUMO	xii
ABSTRACT	xiii
LISTA DE ABREVIATURAS	ix
1. INTRODUÇÃO	1
2. OBJETIVO	4
2.1 Objetivo geral	4
2.2. Objetivo específico	4
3. METODOLOGIA	5
3.1 Delineamento do estudo	5
3.2 Casuística	5
3.3 Procedimento	5
3.4 Aspectos éticos	5
4. LEISHMANIOSE VISCERAL	6
4.1. O VETOR	11
4. 2 O HOSPEDEIRO	13
4.3 PATOGENIA	15
4.4 APRESENTAÇÃO CLÍNICA	18
4.5 DIAGNÓSTICO	22
4.5.1 Diagnóstico parasitológico	24
4.5.1.1 Visualização direta	24
4.5.1.2 Cultura	24
4.5.1.3 PCR	24
4.5.2 Diagnóstico imunológico	25
4.5.2.1 Intradermorreação de Montenegro	25
4.6 TRATAMENTO	24
5. RESULTADOS	26
5.1 RELATO DE CASO 1	29
5.2 RELATO DE CASO 2	32
5.3 RELATO DE CASO 3	33
6. DISCUSSÃO	31
7. CONCLUSÃO	37

8. REFERÊNCIAS	38
-----------------------------	-----------

RESUMO

A leishmaniose visceral (LV) é doença infecciosa causada por protozoários das espécies *Leishmania chagasi* e *Leishmania donovani* e transmitida pela picada de insetos fêmea da ordem Diptera, gêneros *Lutzomyia* e *Phlebotomus*.

A doença é endêmica em 62 países com cerca de 500.000 novos casos anuais gerando aproximadamente 70.000 óbitos. Noventa por cento dos casos registrados ocorrem em cinco países: Índia, Bangladesh, Nepal, Sudão e Brasil. No Brasil, atualmente a LV é endêmica em quatro das cinco regiões brasileiras permanecendo apenas o Sul do país como área indene. Sua distribuição geográfica vem se modificando desde a década de 80, quando se observou sua expansão para outras regiões rurais indenes e para a periferia de centros urbanos. Essa mudança do perfil epidemiológico relaciona-se aos movimentos migratórios, especialmente, do campo para a periferia de grandes cidades ocasionando condições altamente favoráveis para a transmissão da parasitose.

O presente estudo relata três casos de LV importada ocorridos em crianças com idade entre 2 e 8 anos, diagnosticados e notificados no município de Florianópolis, Santa Catarina. Os pacientes tiveram formas distintas de apresentação clínica e dois deles apresentaram o quadro clássico de LV com febre, hepatoesplenomegalia e pancitopenia. Ressalta-se neste trabalho, a dificuldade do diagnóstico em áreas não endêmicas e faz-se um alerta aos profissionais de saúde referente à expansão da distribuição da LV e à importância do diagnóstico precoce para implementação imediata da terapêutica.

ABSTRACT

Visceral leishmaniasis (VL) is an infectious disease caused by *Leishmania chagasi* and *Le. donovani* that are transmitted by the bite of female sandflies belonging to the genus *Lutzomyia* and *Phlebotomus*.

VL is endemic in 62 countries worldwide causing about 500,000 new cases annually with approximately 70,000 deaths. Ninety percent of the registered cases occur in five countries: India, Bangladesh, Nepal, Sudan and Brazil. Currently four out of five Brazilian regions are endemic with exception of the South region where no autochthonous cases have been reported. VL geographical distribution has been changing since the 80s, when the disease has spread to other rural areas and to the peri-urban centers. The change in the epidemiological profile is related to the migratory movements from the rural to the peri-urban areas establishing favorable condition for disease transmission.

In the present study we report three imported VL cases in children aging between 2 and 8 years old diagnosed and reported in Florianopolis, Santa Catarina state. The patients presented distinct clinical manifestations and two of them showed the classical VL with fever, hepatosplenomegaly and pancytopenia. Data analysis showed difficulties to establish the diagnosis in non-endemic areas. Considering the spread of the disease, it is of utmost importance that health care professionals from non-endemic areas to the early diagnosis and treatment of human visceral leishmaniasis.

LISTA DE ABREVIATURAS

LV – leishmaniose visceral

IL – interleucina

TNF α – fator de necrose tumoral α

IFN γ – interferon γ

Th – linfócito T helper

TGO – transaminase glutâmico-oxalacética

TGP – transaminase glutâmico-pirúvica

MO – medula óssea

PCR – reação em cadeia de polimerase

1. INTRODUÇÃO

As Leishmanioses são doenças parasitárias, causadas por diferentes espécies de protozoários flagelados da ordem Kinetoplastida, família Trypanosomatidae, gênero *Leishmania* que infectam uma variedade de espécies de mamíferos incluindo o homem e são transmitidas pela picada de insetos fêmea da ordem *Diptera*, família Psychodidae, subfamília Phlebotominae. No Novo Mundo, o gênero transmissor é *Lutzomyia* enquanto, no Velho Mundo, gênero *Phlebotomus* (DEDET & PRATOLONG, 2003; KAFETZIS, 2003). Durante o seu ciclo biológico (Fig.1), o parasito apresenta duas formas evolutivas distintas: promastigotas e amastigotas (Fig.2). A forma amastigota caracteriza-se pelo aspecto de organismos ovais ou esféricos à microscopia óptica, mede cerca de 4 a 6 μm e comporta-se como parasito intracelular obrigatório de macrófagos do hospedeiro vertebrado. A forma promastigota é alongada, mede de 12 a 20 μm e apresenta um flagelo livre e longo, emergindo do corpo do parasito na sua porção anterior. Esta forma é encontrada no trato digestivo do hospedeiro invertebrado (flebotomíneo).

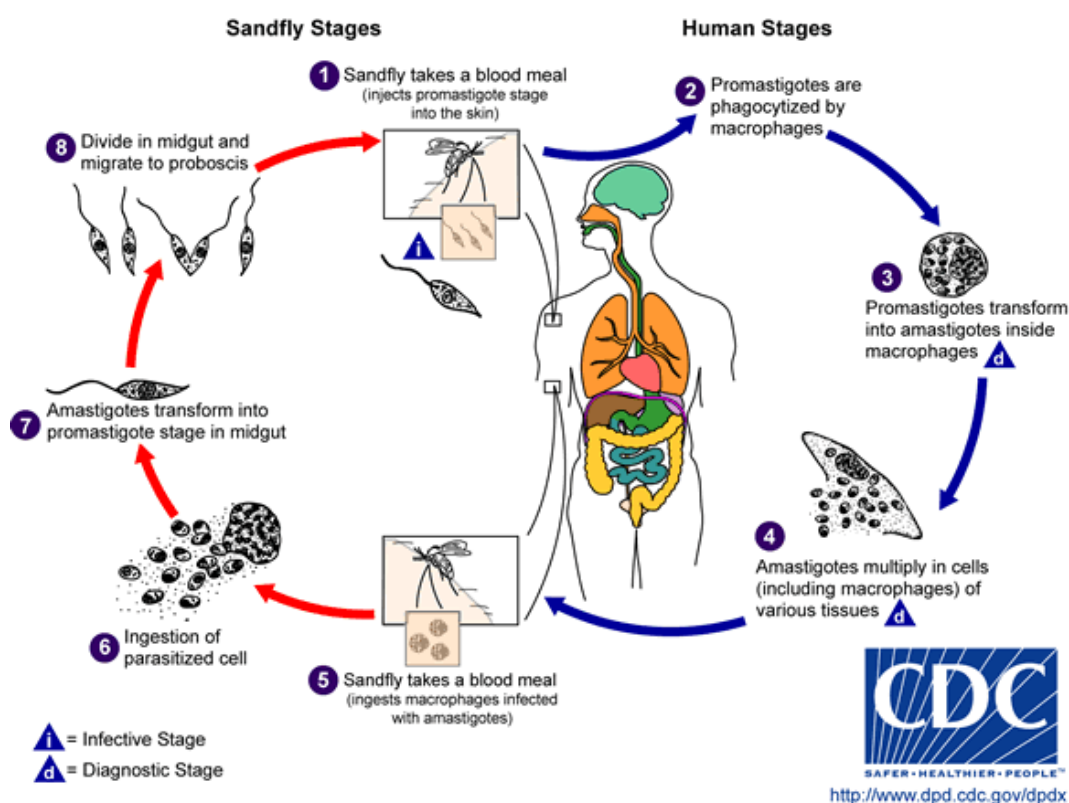


Figura 1. Ciclo evolutivo esquemático de *Leishmania* sp.

Fonte: CDC. <http://www.dpd.cdc.gov/dpdx/HTML/Leishmaniasis.htm>



Figura 2. Formas evolutivas de *Leishmania* sp.: promastigota e amastigota.

As leishmanioses apresentam uma larga distribuição geográfica e ocorrem de forma endêmica em 88 países de cinco continentes onde afetam cerca de 12 milhões de indivíduos com uma incidência anual de 1,5 a 2 milhões de casos. Uma população de aproximadamente 350 milhões de pessoas está exposta ao risco de transmissão da parasitose (MURRAY et al., 2005). Dos 88 países endêmicos, 16 são industrializados e 72 estão em desenvolvimento, sendo que 13 deles estão entre os mais pobres do mundo (DEDET & PRATOLONG, 2003). Cerca de 80% das vítimas de Leishmaniose Visceral (LV) vivem com menos de dois dólares por dia (DANTAS-TORRES et al., 2006).

Considerando os anos de vida saudável perdidos (disability adjusted life years - DAILYS), o impacto das leishmanioses é de cerca de 4 milhões de DAILYS e estima-se que a doença cause 70 mil óbitos por ano. Incluindo-se as formas cutânea e mucocutânea, 90% dos casos ocorrem no Afeganistão, Paquistão, Síria, Arábia Saudita, Argélia, Irã, Brasil e Peru enquanto que 90% dos casos de leishmaniose visceral ocorrem na Índia, Bangladesh, Nepal Sudão e Brasil. A partir dessa distribuição geográfica, percebe-se que a leishmaniose permanece inserida na pobreza como uma doença negligenciada (MURRAY et al., 2005).

Há relatos de leishmaniose tegumentar humana desde o século I dC. na Ásia Central, onde a doença recebe diversas denominações, dentre elas: Botão de Bagdá, ferida de Balkh, Botão de Aleppo e Botão do Oriente. Nas Américas, cerâmicas pré-colombianas datadas de 400 a 900 DC, apresentavam características da espúndia, atualmente conhecida como leishmaniose cutâneo-mucosa. Em 1855, no Brasil, Cerqueira observara a existência da moléstia de pele, identificando-a clinicamente como botão de Biskra. Em 1895, na Itália, Breda descreveu a moléstia em italianos provenientes de São Paulo (BASANO & CAMARGO, 2004).

O primeiro a observar o parasito do gênero *Leishmania* foi Cunningham (1885), na Índia, em casos humanos de leishmaniose visceral (BASANO & CAMARGO, 2004). Em

1903, William Leishman e Charles Donovan descreveram o agente etiológico e, no mesmo ano, Ross criou o gênero *Leishmania* e denominou de *Leishmania donovani* o agente etiológico do calazar. Nicolle e Comte, em 1908, demonstraram pela primeira vez o parasito em cães, na Tunísia, sugerindo seu possível papel como reservatório da doença (GENARO, 2000).

A doença tem uma variedade de apresentações clínicas incluindo a forma visceral, cutânea e cutâneo-mucosa. Estas formas clínicas resultam da replicação do parasito no interior de macrófagos do sistema fagocítico mononuclear, da derme e da mucosa naso-orofaríngea respectivamente (HERWALDT, 1999). A forma de apresentação clínica é determinada pela espécie do parasito, por fatores do hospedeiro e pela resposta imunoinflamatória (MURRAY et al., 2005). Distinta da leishmaniose tegumentar, raramente letal, a leishmaniose visceral não tratada causa infecção sistêmica com elevado risco de morte (HERWALDT, 1999).

2. OBJETIVO

2.1 Objetivo geral

O presente estudo objetiva fazer o relato da história clínica de três casos de Leishmaniose visceral em crianças, diagnosticados e notificados no município de Florianópolis, Santa Catarina, no período de 2004 a 2006.

2.2. Objetivo específico

A partir dos relatos das histórias clínicas, demonstrar as possibilidades de apresentação clínica da leishmaniose visceral, inclusive, o nível de gravidade que a mesma pode assumir.

Estruturar revisão de literatura e atualização científica acerca da leishmaniose visceral com ênfase na apresentação clínica e nas mudanças do perfil epidemiológico da doença.

Orientar os profissionais de saúde quanto à expansão da doença, à possibilidade da sua ocorrência em áreas tipicamente não endêmicas e à importância do diagnóstico precoce, bem como da instituição da terapêutica adequada.

3. METODOLOGIA

3.1 Delineamento do estudo

Estudo descritivo e retrospectivo do tipo relato de caso.

3.2 Casuística

Trata-se de três pacientes do sexo masculino, na faixa etária de dois a oito anos atendidas no Hospital Infantil Joana de Gusmão, no período de 2004 a 2006, e internadas na instituição para investigação diagnóstica de quadro clínico que foi compatível com leishmaniose visceral.

3.3 Procedimento

A obtenção dos dados de história clínica deu-se por consulta no prontuário dos pacientes e por contato com os profissionais de saúde que acompanharam a evolução clínica no período de internação hospitalar.

A revisão de literatura sobre leishmaniose visceral foi realizada nas publicações indexadas em bases de dados do Portal Capes, MEDLINE, LILACS, OVID e publicações das instituições de saúde.

3.4 Aspectos éticos

O presente trabalho foi autorizado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos do Hospital Infantil Joana de Gusmão / SC sob projeto nº 073 / 2007 no dia 04/12/2007.

4. LEISHMANIOSE VISCERAL

A Leishmaniose visceral é causada pela *L. donovani* e *L. infantum* no Velho Mundo e pela *L. chagasi* nas Américas. Estima-se que 500 mil novos casos de leishmaniose visceral ocorram anualmente gerando cerca de 70 mil óbitos (DEDET & PRATOLONG, 2003). Assim como outras doenças tropicais, os dados epidemiológicos são incompletos e as estatísticas oficiais, provavelmente, subestimam consideravelmente a real prevalência da doença (GUERIN et al., 2002).

Os deslocamentos populacionais desencadeados por guerra, seca, fome ou migração rural - urbana têm sido apontados como as principais causas da epidemia recente no Sudão, que gerou uma mortalidade de mais de 36% da população e está contribuindo para o ressurgimento da doença na Índia e sua disseminação urbana no Brasil (GUERIN et al., 2002).

Na América Latina, a distribuição de LV humana é bastante ampla, estendendo-se do México, ao Norte, até a Argentina ao Sul. Em 1913, no Paraguai, foi diagnosticado, por Migone, o primeiro caso autóctone brasileiro de LV em um paciente proveniente do estado do Mato Grosso. Posteriormente, um outro caso de um paciente procedente do Brasil foi diagnosticado na Itália por Franchini e Montovani (1913, apud COSTA et al., 1995).

Em 1934, durante a epidemia de febre amarela ocorrida em vários estados do Nordeste brasileiro, o médico patologista Dr. Henrique Penna, fazendo uso da viscerotomia, examinou 47 mil amostras de fígado e encontrou, em 41 casos, conformações que atribuiu serem de *Leishmania*, sendo considerados, portanto, casos de calazar. Seus resultados sugeriram que o foco principal da doença estava nos estados do Nordeste, particularmente no Ceará (LAINSON & RANGEL, 2005)

Com essa observação, o Henrique Penna descobriu a existência de uma nova doença aqui no continente americano, a leishmaniose visceral americana. Foi um achado sensacional, porque mostrava que cerca de um por mil da população rural do Brasil tinha uma doença que era inteiramente desconhecida o calazar! Isso foi em 1934. (DEANE, 1994, p. 154)

Diante do fato, Carlos Chagas, então diretor do Instituto Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, designou o médico Evandro Chagas para executar uma investigação epidemiológica acerca da LV. Em seu primeiro estudo, realizado em Sergipe, Evandro Chagas fez a primeira descrição clínica de um caso “in vivo” de LV no Brasil. Na mesma circunstância, observou a presença do flebotomíneo *Lutzomyia longipalpis* no interior e nos arredores das casas dos pacientes (CHAGAS et al., 1937).

Foi, então, criado, no Pará, o IPEN – Instituto de Patologia Experimental para o Norte – que funcionava como laboratório para auxiliar a equipe em suas pesquisas. Nestes estudos, comprovou-se a ocorrência da doença nas áreas rurais de Abaetetuba e Moju, no Pará, onde mais uma vez *Lu. longipalpis* mostrou ser o principal inseto no interior e nos arredores das casas das pessoas infectadas. Com a morte de Evandro Chagas num desastre aéreo, em 1940, houve um declínio importante no seguimento dos estudos (LAINSON & RANGEL, 2005).

Somente em 1953, quando mais de 100 habitantes da pequena cidade de Sobral, no Ceará, morreram numa séria epidemia de LV, as autoridades de saúde despertaram para o problema. Um outro inquérito epidemiológico foi realizado envolvendo três pesquisadores proeminentes na medicina tropical brasileira (JE Alencar, LM Deane e MP Deane), que já haviam sido parte da equipe de Evandro Chagas no Pará (LAINSON & RANGEL, 2005).

Até 1955, Alencar et al (apud LAINSON & RANGEL, 2005) relataram cerca de 1000 novos casos de LV no Ceará e nos estados nordestinos vizinhos. Eles perceberam que os casos ocorriam em ambientes úmidos, em vales cobertos de árvores, e não em locais secos (sertões) ou nos declives expostos dos morros onde as condições áridas e ventos fortes eram desfavoráveis para *Lu. longipalpis*. Nos estudos realizados no Estado do Ceará, este grupo de pesquisadores demonstrou a infecção natural de *Lu. longipalpis* e de raposas *Lycalopex vetulus* por *Le. chagasi*, comprovando, dessa forma, o transmissor e o reservatório natural do parasito.

A expansão da LV, uma séria preocupação em território brasileiro, está associada às profundas transformações ambientais antrópicas que favorecem a adaptação e a formação de novos criadouros de flebotomíneos. A devastação de grandes áreas silvestres para exploração econômica traz a doença para a periferia dos centros urbanos, sendo que, tanto o vetor *Lu. longipalpis* como os hospedeiros primários (canídeos silvestres), migram para o peridomicílio humano em busca de alimentos, possibilitando a transmissão da doença. Essa condição é agravada por fatores socioeconômicos responsáveis pelo deslocamento da população rural em direção às periferias urbanas em condições precárias de habitação, infra-estrutura sanitária e apresentando, como fator complicador, baixos níveis nutricionais (OLIVEIRA et al., 2006; BARATA et al., 2005). Após o estabelecimento do ciclo de transmissão domiciliar com envolvimento do cão doméstico usualmente aparecem os surtos da doença.

Até 1984, estimava-se que mais de 90% dos casos relatados no Novo Mundo eram brasileiros e, de um total de 8.959 casos registrados neste país, 7.882 eram provenientes do nordeste e 992 do sudeste. Considerando-se as dificuldades diagnósticas e uma relutância, nas comunidades rurais mais remotas, em permitir autópsia, estes números devem ser

provavelmente mais elevados. Até hoje, a distribuição de LV no Brasil inclui os estados de Alagoas, Bahia, Ceará, Distrito Federal, Espírito Santo, Goiás, Maranhão, Mato Grosso, Mato Grosso do Sul, Minas Gerais, Pará, Paraíba, Pernambuco, Piauí, Rio de Janeiro, Rio Grande do Norte, Roraima, Sergipe, São Paulo e Tocantins (LAINSON & RANGEL, 2005). A distribuição dos casos de LV no Brasil está representada na figura 3.

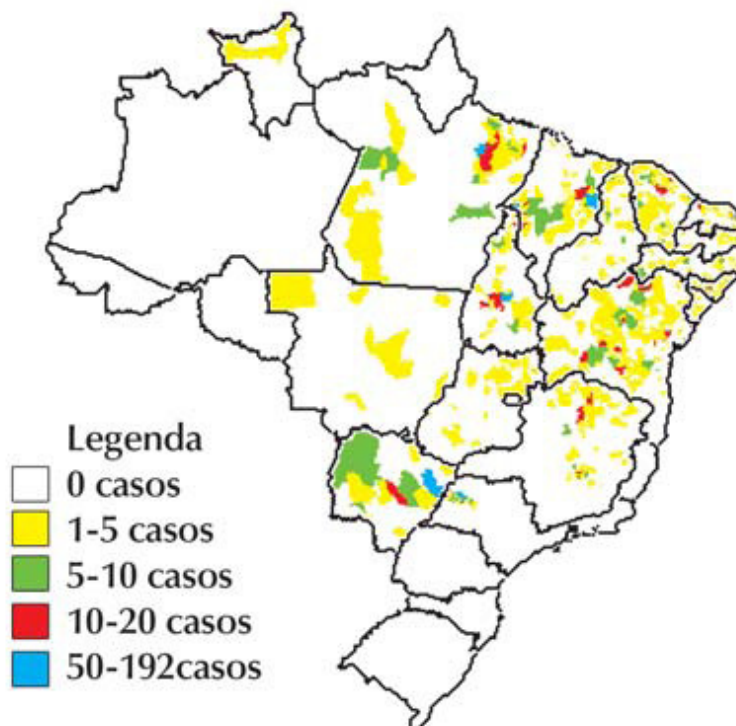


Figura 3. Distribuição de casos autóctones de Leishmaniose Visceral segundo município, Brasil 2002. Fonte: BRASIL, 2003

No período de 1980 a 2003, foram oficialmente notificados 51.222 casos de LV no Brasil. Segundo o Ministério da Saúde 66% dos casos registrados da parasitose ocorreram nos estados da Bahia, Ceará, Maranhão e Piauí. Nos últimos 10 anos, a média anual de casos no país foi de 3.156 casos e a incidência, de dois casos/100.000 habitantes (BRASIL, 2003). No gráfico 01, está representada a evolução temporal da LV no Brasil no período de 1990 a 2005.

Em 1961, Alencar (apud COSTA et al., 1995) afirmava que a migração de nordestinos para o Maranhão acabaria por torná-lo um novo foco da doença. De fato, em 1967, foram diagnosticados e notificados por viscerotomias 53 casos e dois casos autóctones na ilha de São Luís. No ano de 1982, instalou-se uma situação epidêmica com a notificação de 39 casos autóctones de LV e a expansão da doença para outras áreas da ilha de São Luís. Foram, então, adotadas medidas de controle que mantiveram o declínio da doença apenas durante os três anos seguintes.

Em 1988 – segunda fase da epidemia – a expansão se deu principalmente em áreas suburbanas da ilha de São Luís, transformando o estado do Maranhão, juntamente com o Piauí e Ceará, nas áreas de maior problema em relação a LV no Brasil. Em 1995, constatou-se a urbanização da doença. Associaram-se a isso fatores tais como: o movimento migratório da população, que se instala nas periferias urbanas e contribui como fonte de infecção de indivíduos suscetíveis, a domiciliação do vetor a partir da urbanização e destruição de ecótopos silvestres (COSTA et al., 1995).

Já no Mato Grosso, os primeiros registros de casos autóctones humanos de LV ocorreram em 1973 no município de Guiratinga, sudeste do Estado, onde foram diagnosticados 8 casos. Nas duas décadas seguintes, a transmissão de LV foi considerada esporádica e sua autoctonia, muitas vezes, questionada até que, em janeiro de 1998, registrou-se uma epidemia de LV com 13 casos humanos, todos autóctones e procedentes do município de Várzea Grande (região metropolitana de Cuiabá).

No período de janeiro de 1998 a dezembro de 2005, 138 novos casos da doença, em todo o Estado, foram confirmados e notificados. Em 2005, a LV humana encontrava-se distribuída em 34 dos 141 municípios matogrossenses, sendo que a partir de 2004 a transmissão de LV foi mais elevada na área urbana do que na rural. Segundo Mestre e Fontes (2007), os fatores responsáveis pelos níveis epidêmicos da LV nos grandes centros urbanos são, principalmente, o convívio muito próximo do homem com o reservatório doméstico, o desmatamento associado e a constante mobilização de pessoas.

Na cidade de Corumbá, MS, o calazar é classificado como doença endêmica pelo Ministério da Saúde. A disseminação da doença para outras regiões do estado depois de 1998 culminou numa epidemia com elevada taxa de mortalidade no período de 1999 – 2004 nos municípios de Aquidauana, Campo Grande e Três Lagoas. A partir de então, surgiu a necessidade de identificar as possíveis rotas de expansão da doença que havia acabado de aproximar-se de São Paulo, a cidade mais populosa do Brasil (ANTONIALLI et al., 2007).

Verificou-se que a disseminação da doença ocorreu a partir do município de Corumbá (no extremo oeste do estado) em direção a Três Lagoas no extremo oposto do estado, coincidindo com as rotas de três interferências do homem sobre o meio ambiente. Primeiramente a construção da ferrovia (1909 – 1952); posteriormente a construção da rodovia federal BR 262 concluída em 1980 e mais recentemente, a construção do gasoduto Bolívia – Brasil que teve início em 1998, quando milhares de trabalhadores deslocaram-se de Corumbá, área endêmica de LV, para outras regiões do MS e estados vizinhos (todas áreas não endêmicas) (ANTONIALLI et al., 2007).

Em entrevista concedida por Deane, em 1994, ele comentava sobre a disseminação do flebotomíneo:

A leishmaniose se espalhou depois, quando houve uma expansão do flebótomo para outras áreas. Com essas várias empresas que estão entrando pela Amazônia, a paisagem mudou e se tornou melhor para o inseto do que era antes. Então ele entrou em várias áreas onde não existia anteriormente. (DEANE, 1994, p. 161)

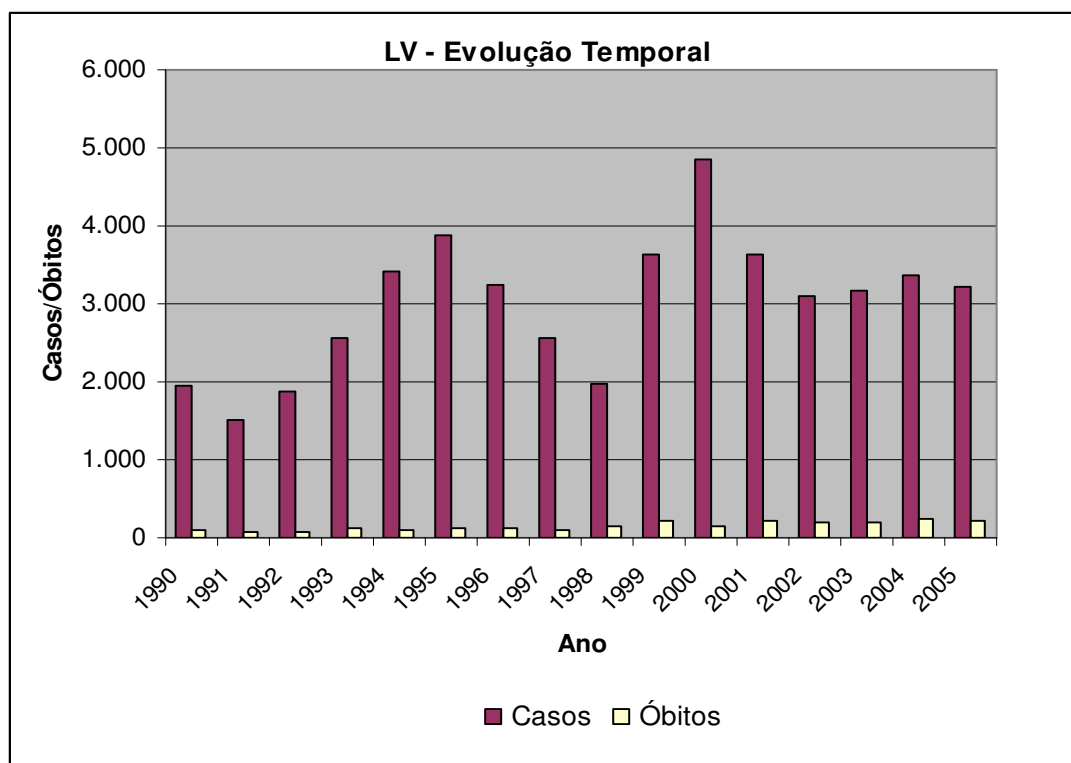


Gráfico 01. Fonte: BRASIL, 2008. (modificado)

Em Santa Catarina não há registro de casos autóctones de leishmaniose visceral, apenas de leishmaniose tegumentar. Os primeiros casos foram registrados em 1987 nos municípios de Quilombo e Coronel Freitas, região Oeste do Estado (SÃO THIAGO & GUIDA, 1989). A partir de 1997, casos autóctones da doença surgiram no litoral norte no município de Piçarras (LIMA FILHO & STEINDEL, 1998). No período de 2000 a 2007 diagnosticaram-se 236 casos autóctones de leishmaniose tegumentar provenientes de vários municípios da região Norte do Estado e do Vale do Itajaí em Santa Catarina (M. STEINDEL informação pessoal).

A leishmaniose visceral é uma infecção zoonótica endêmica presente em todas as regiões do país à exceção da região Sul (SÃO PAULO, 2006). Apesar disso, recentemente um caso importado da doença foi diagnosticado em Florianópolis em um cão procedente do município de Campo Grande, MS (FERNANDES et al., 2008).

4.1. O VETOR

A *Lu. longipalpis*, principal espécie transmissora da *Le. chagasi* no Brasil, é primordialmente uma espécie selvagem (GONTIJO & MELO, 2004). Tal fato ficou demonstrado em estudos de campo realizados por Lainson et al (1990, apud LAINSON & RANGEL, 2005) no município de Salvaterra, Ilha de Marajó, Pará. O estudo evidenciou que as áreas de floresta são importantes locais de procriação dos flebotomíneos (Fig.4). No entanto, está se verificando um acúmulo peridoméstico de flebotomíneos que pode ser totalmente devido à sua migração a partir do ambiente silvestre, ou ainda, estar relacionado ao estabelecimento de um ambiente de procriação peridoméstico secundário (LAINSON & RANGEL, 2005)



Figura 4- Fêmea de Flebotomíneo adulto, ingurgitada - (foto ampliada)
Fonte: BRASIL, 2003.

Essa presença do flebotomíneo em ambiente distinto do silvestre foi analisada em estudo realizado no município de Porteirinha, MG, onde se constatou que os bairros com maior número de flebotomíneos caracterizavam-se por história de devastações que tornaram as matas escassas (BARATA et al., 2005). Esses fatores sócio-ambientais associados à baixa condição econômica da população contribuíram de forma marcante na transmissão da LV.

(...) ele é um flebótomo que só anda em floresta baixa. Se diminui a floresta, ele aumenta em número (...) (DEANE, 1994, p. 161)

Segundo Barata et al. (2005), o vetor predominante foi *Lu. longipalpis* e sua ocorrência dentro e nos arredores das casas demonstrou que ele se encontra bastante adaptado aos mais diversos ambientes.

França-Silva et. al. (2005) também afirma que uma característica comum da *Lu. longipalpis* é sua capacidade em adaptar-se ao ambiente peridoméstico, principalmente em áreas rurais e suburbanas com grande número de animais domésticos.

Em avaliação da distribuição peridoméstica da *Lu. longipalpis* em Salvaterra, na Ilha de Marajó, concluiu-se que os flebotomíneos tendem a permanecer do lado de fora dos ambientes. Assim, a exposição do homem às picadas do inseto ocorre, principalmente em casas com infraestrutura inadequada que apresentam frestas nas paredes e no telhado (LAINSON & RANGEL, 2005).

Por mais de 50 anos, persistiu o pressuposto de que *Lu. Longipalpis* era o único flebotomíneo vetor de *Le. chagasi* em toda a extensão geográfica da LV nas Américas. No entanto, este conceito passou a ser questionado a partir do momento em que surgiram casos de LV em áreas onde não se identificava a presença deste vetor. No norte da Colômbia, por exemplo, promastigotas de *Le. chagasi* foram encontradas em espécies de *Lu. evansi* (LAINSON & RANGEL, 2005).

Evidências sugerem que a adaptação da *Le. chagasi* a *Lu. evansi* é um evento relativamente recente que ainda está em progressão. Especula-se, inclusive, o possível papel de uma variedade de outras espécies de flebotomíneos, como *Lu. migonei* e *Lu. firmatoi*, na transmissão da *Le. chagasi* no município do Rio de Janeiro (LAINSON & RANGEL, 2005). Já na região ao norte da Zona da Mata (Pernambuco), conforme estudo realizado em 2007, há evidência indireta da possível participação da *Lu. migonei* e da *Lu. complexa* como vetores de *Le. chagasi* (CARVALHO et al., 2007).

Incriminou-se também a *Lu. cruzi* como vetor em foco no estado do Mato Grosso do Sul (GONTIJO & MELO, 2004). Isso se deu a partir de um estudo de avaliação da expansão de LV no Estado no período de 1998 a 2005 em que se constatou alta frequência de *Lu. cruzi* em municípios com alta incidência de casos humanos e caninos de LV, sugerindo possível participação desta espécie na cadeia de transmissão da parasitose (MESTRE & FONTES, 2007).

Em um foco da doença no sudeste de Goiás, onde não foi encontrada *Lu. longipalpis*, segundo Coelho (1965 apud LAINSON & RANGEL, 2005), as espécies de flebotomíneos mais comuns eram *Lu. intermedia*, *Lu. whtimani*, *Lu. shannoi* e *Lu. (Psychodopygus) davisi*, portanto também consideradas possíveis vetores da *Le. chagasi* (LAINSON & RANGEL, 2005).

4.2 O HOSPEDEIRO

Os hospedeiros são várias espécies de mamíferos que se tornam responsáveis pela manutenção da leishmaniose na natureza. Dependendo do foco, o reservatório pode ser um mamífero selvagem ou doméstico ou até mesmo, em circunstâncias particulares, o ser humano, como, por exemplo, no caso da *L. donovani*, cujo único reservatório conhecido é o ser humano (DEDET & PRATLONG, 2003).

Regiões geográficas diferentes têm características ecológicas distintas e o ciclo de manutenção da zoonose pode envolver diferentes espécies de mamíferos as quais podem atuar com potenciais reservatórios do parasito. Assim, são consideradas duas condições epidemiológicas principais: a antroponótica quando o ser humano é o único reservatório e a zoonótica quando cães são a principal fonte de infecção para o vetor (GUERIN et al., 2002).

O primeiro registro de infecção em canídeos silvestres no continente americano foi feito em 1954 por Deane e Deane, quando foi descrita a espécie de raposa *Dusicyon vetulus* como reservatório da *Le. chagasi* (BARATA et al., 2005). Em 1969, Lainson e cols. encontraram um segundo reservatório silvestre na região Amazônica, também uma raposa, *Cerdocyon thous* (GENARO, 2000). Posteriormente, Sherlock cols identificaram no estado da Bahia o marsupial *Didelphis albiventris* naturalmente infectado. No Velho Mundo os hospedeiros silvestres conhecidos são o chacal, *Canis aureus*, o lobo, *Canis lupus* e a raposa *Vulpes vulpes* (BARATA et al., 2005).

No Brasil, o cão doméstico, *Canis familiaris*, há muito tempo é considerado o principal reservatório de *Le. chagasi*. Isto se dá em virtude da sua alta suscetibilidade à infecção, ao elevado parasitismo cutâneo observado neste hospedeiro e, principalmente, à sua proximidade com o ser humano em ambos os ambientes, rural e urbano (DANTAS-TORRES & BRANDÃO-FILHO, 2006). Segundo o Ministério da Saúde, a enzootia canina tem precedido a ocorrência de casos humanos e a infecção em cães tem sido mais prevalente do que no homem. A doença no cão pode se apresentar aparentemente assintomática ou evoluir para estágios avançados caracterizados por apatia, emagrecimento, queda de pêlo, crescimento da unhas (GENARO, 2000).

Em uma área de transmissão da LV no estado de São Paulo o gato doméstico, foi encontrado naturalmente infectado, no entanto ainda não é possível determinar o papel epidemiológico desta espécie (DANTAS-TORRES & BRANDÃO-FILHO, 2006).

As aves especialmente galinhas desempenham um papel relevante da epidemiologia da LV uma vez que funcionam com fonte alimentar para flebotomíneos. Acredita-se que em

áreas rurais a aproximação da raposa *C. thous* que costuma preda galinhas é um fator de risco para introdução da *Leishmania* no ambiente doméstico e consequentemente possibilitar a infecção humana pelo parasito (DANTAS-TORRES & BRANDÃO-FILHO, 2006).

4.3 PATOGENIA

A transmissão da leishmaniose se dá a partir da picada da fêmea do flebotomíneo que, ao sugar o sangue de um mamífero, regurgita formas promastigotas metacíclicas no tecido lesado. A saliva do inseto possui vários peptídeos com distintas ações farmacológicas que vão atuar nos mecanismos de coagulação, na vasodilatação e no recrutamento de células principalmente macrófagos teciduais (ALMEIDA et. al., 2003; DEDET & PRATLONG, 2003). Do lado do hospedeiro, o mecanismo de defesa natural será ativado pela presença, no local da inoculação, de agentes como sistema complemento, trombina, cininas, plaquetas, anticorpos, fagócitos, etc. Este cenário determinará o curso da relação parasita-hospedeiro e o curso da infecção (ALMEIDA et. al., 2003). A *Leishmania* não se comporta como uma partícula inerte no seu hospedeiro, mas ativa proteases e outros fatores que afetam células do sistema imune e citocinas (WILSON et. al., 2005).

O estudos dos processos pathogenicos determinou para a leishmaniose o aspecto de verdadeira reticulo-endoteliose. O parasito se localiza essencialmente em elementos histiocytarios e é a hyperplasia das cellulas do reticulo que dá a doença, em todas as phases da evolução, caracter mais notável. A reacção orgânica é principalmente traduzida pela actividade dos macrophagos. (CHAGAS, 1937)

Inicialmente, moléculas de superfície da *Leishmania* são responsáveis pela ativação da cascata do sistema complemento, gerando o componente lítico C5b – C9, com potencial de destruição de parasitos extracelulares (LINDOSO & GOTO, 2006). No entanto, a própria ativação do sistema complemento facilita a fagocitose das formas promastigotas pelos macrófagos. Isso ocorre porque os fragmentos C3b e C3bi depositam-se na superfície das promastigotas e se ligam a receptores específicos dos macrófagos potencializando a infecção celular (ALMEIDA et. al., 2003).

O hospedeiro imunocompetente responde através dos mecanismos da imunidade inata e adquirida que mediam a expressão da doença e definem o resultado clínico da mesma (MURRAY et al., 2005). O processo de recrutamento de células para o local da infecção é controlado por citocinas e fatores quimiotáticos produzidos por leucócitos e células tissulares. Segundo Teixeira et. al. (2006), os PMNs são as primeiras células a chegar ao local de infecção e quando invadidos pelo parasito exercem uma papel leishmanicida e passam a secretar quimiocinas, as quais são essenciais para a migração de PMNs para o local da infecção. Posteriormente, os macrófagos também desempenham múltiplas funções: são hospedeiros para replicação do parasito, mas também têm atividade leishmanicida,

comportam-se como células apresentadoras de antígeno e liberam citocinas moduladoras da resposta imune mediada por célula T.

Como a migração e as ações celulares são determinadas pelo efeito das citocinas, estas moléculas comportam-se como elementos chave na resposta do hospedeiro contra *Leishmania*. Algumas delas atuam de forma a favorecer a eliminação do parasito, portanto promovem a resistência do hospedeiro, enquanto outras são capazes de imprimir ao hospedeiro suscetibilidade à infecção e permitindo o desenvolvimento da doença clínica (PISCOPO & AZZOPARDI, 2006).

Enquanto os macrófagos são responsáveis pela produção de interleucina (IL)-1 β , fator de necrose tumoral (TNF- α) e IL-12 implicados na resposta inflamatória, as células Th1 produzem interferon (IFN- γ) e as células Th2, IL-4. Além dessas, as células dendríticas produzem IL-12 e as células natural killer (NK) IFN- γ (TEIXEIRA et. al., 2006).

O IFN- γ tem uma importante atividade microbicida contra as formas promastigotas e amastigotas, portanto a proliferação dos parasitos em paciente com LV pode estar associada à deficiência de IFN- γ na vigência da doença (SAHA et. al., 2006).

A IL-10 secretada por diferentes células, inclusive por macrófagos, tem ação supressora sobre a atividade leishmanicida do macrófago promovida pelo IFN- γ . Assim a supressão da resposta Th1 específica para leishmania é responsável pela suscetibilidade no quadro de LV e tal supressão é causada pelo aumento de IL-10. Por outro lado, a IL-12, fator estimulador de células NK, fator de maturação dos linfócitos citotóxicos e imunorregulador da resposta Th1, tem uma importante função na indução da produção de IFN- γ pelas células T e NK. Portanto, ela estabelece uma contra-regulação contra a IL-10 na infecção por *Leishmania*. A inibição da produção de IFN- γ ocorre pela supressão da síntese de IL-12 que é determinada pela IL-10 (SAHA et. al., 2006).

Os estudos acerca do comportamento do sistema imunológico na vigência da infecção e do desenvolvimento da leishmaniose visceral demonstram que alguns eventos são primordiais na determinação de ocorrência do calazar ou do desenvolvimento de resistência pelo hospedeiro (PISCOPO & AZZOPARDI, 2006). A LV é caracterizada pela supressão da resposta mediada por célula, de tal forma que se observa negatividade do teste cutâneo de leishmania em pacientes que estão na vigência da infecção. Há também uma mistura dos padrões de resposta Th1 e Th2 com padrões distintos de produção de citocinas (IFN- γ / IL-2 associada com resistência; IL-4 / IL-10 associada com suscetibilidade). Nessa mistura, padrões distintos podem se estabelecer e uma resposta Th1 suprimida com uma resposta Th2

elevada é “o marco” da doença em atividade enquanto que o predomínio da resposta Th1 surge após um tratamento de sucesso (SAHA et. al., 2006).

Na LV é marcante a elevada titulação de anticorpos anti-*Leishmania*. No entanto, é desconhecido se esse fator leva à proteção do hospedeiro ou desencadeia a patogênese embora se saiba que IFN- γ (citocina Th1) provavelmente eleva os isotipos IgG1 e IgG3 enquanto as citocinas Th2 (IL-4 e IL-5) estimulam a produção de IgG 4 (SAHA et. al., 2006).

4.4 APRESENTAÇÃO CLÍNICA

As propriedades do parasito (infectividade, patogenicidade e virulência), fatores do hospedeiro e respostas do hospedeiro regulam a expressão heterogênea da doença e suas manifestações clínicas variam também de acordo com o parasito e com a região endêmica. No entanto, todas as formas de infecção por este protozoário compartilham três características patogênicas: os macrófagos tissulares suportam a replicação intracelular do parasito, a resposta imunoinflamatória do hospedeiro regula a expressão e o resultado da doença e a infecção persistente do tecido é característica.

A leishmaniose visceral engloba um amplo espectro de manifestações clínicas incluindo a forma assintomática ou subclínica ou a forma sintomática de curso agudo, subagudo ou crônico (MURRAY et al., 2005).

Estima-se que existam entre 30 a 100 infecções subclínicas para cada caso “evidente” de LV. Os fatores de risco para o desenvolvimento da doença clínica incluem desnutrição, uso de drogas imunossupressoras e, especialmente a co-infecção HIV. Pacientes co-infectados podem apresentar dificuldade diagnóstica, respondem mal ao tratamento e sofrem recidivas frequentemente.

Além disso, o número de co-infecções continuará a aumentar, principalmente, na Índia e no Brasil onde a epidemia urbana de HIV e a epidemia de leishmaniose visceral rural estão se aproximando cada vez mais (GUERIN et al., 2002).

No Brasil a LV clássica acomete pessoas de todas as idades, mas na maior parte das áreas endêmicas 80% dos casos registrados ocorrem em crianças menores de 10 anos. Com a expansão da área de abrangência da doença e o aumento significativo do número de casos, a LV passou a ser considerada pela OMS uma das prioridades dentre as doenças tropicais (GONTIJO & MELO, 2004).

O período de incubação é variável, geralmente de 2 a 6 meses, mas pode variar de 10 dias até muito anos. Períodos de incubação superiores a 10 anos foram ocasionalmente relatados e relacionados ao resultado clínico de uma infecção assintomática seguindo uma alteração do sistema imune (DEDET & PRATOLONG, 2003, KAFETZIS, 2003).

A apresentação clássica de LV bem estabelecida traduz-se como uma síndrome incluindo febre, astenia, perda de peso, anemia, hepatomegalia, esplenomegalia e, às vezes, adenopatia (DEDET & PRATOLONG, 2003, MURRAY et al., 2005).

Febre – foi, em todos os casos, o primeiro sintoma que evidenciou a infecção. (CHAGAS, 1937)

Febre é o principal sintoma tanto nas apresentações agudas quanto nas formas insidiosas crônicas. Apresenta-se intermitente e irregular com 2 ou 3 picos por dia, podendo variar entre 38 e 41°C. O quadro persiste por algumas semanas, seguido de um período afebril. No entanto, todos os tipos de febre (contínua, ondulatória e intermitente) têm sido descritos (DEDET & PRATOLONG, 2003).

LV ativa pode também representar recidiva (recorrência 6 a 12 meses após tratamento aparentemente de sucesso) ou reativação tardia (recrudescência) de infecção subclínica ou previamente tratada. A reativação pode ser espontânea, mas é frequentemente provocada por uma baixa da imunidade celular pelo uso de corticosteróide ou terapia citotóxica, tratamento anti-rejeição em receptores de transplantes ou em quadros de AIDS avançada (MURRAY et al., 2005).

A esplenomegalia foi sintoma constante; instalada precocemente, parece permanecer estacionária, durante o período prodrômico, para voltar a crescer ulteriormente de modo gradual e lento, até atingir sempre enormes proporções.. (Chagas, 1937)

A esplenomegalia aparece precocemente e está presente quase invariavelmente. À palpação, a superfície é lisa, de consistência firme, móvel e indolor. O tamanho do baço aumenta regularmente em relação à duração da doença. Eventualmente, o baço pode estender-se ao hipocôndrio esquerdo. Hepatomegalia é menos freqüente e ocorre mais tardiamente em relação a esplenomegalia. O fígado é ligeiramente aumentado e indolor. Raramente, a icterícia apresenta-se nos estádios tardios e é considerada de prognóstico ruim. Pode aparecer discreto aumento dos linfonodos superficiais durante a evolução.



Figura 5. Fase aguda: Paciente com Leishmaniose Visceral
Fonte: BRASIL, 2003

A anemia é responsável por uma extrema palidez cutâneo-mucosa. Na Índia, a pele do paciente tem uma pigmentação acinzentada, o que dá origem ao nome local da doença – kala-azar (DEDET & PRATOLONG, 2003), que significa “febre negra”. Além da anemia, leucopenia, trombocitopenia e hipergamaglobulinemia são característicos (MURRAY et al., 2005).

O processo pathogenico dominante, desde o inicio da phase de invasão é a anemia. A ella é possível filliar os symptomas principaes e é, sem duvida, a causa fundamental do estado cachetisante progressivo, tão característico da leishmaniose (CHAGAS, 1937)

Outros sintomas podem ser encontrados, tais como digestivos, pulmonares e manifestações hemorrágicas. Diarréia é frequentemente relatada e está relacionada a ulcerações da mucosa digestiva. Pode ocorrer acometimento pulmonar com tosse não produtiva. Episódios de sangramento são, principalmente, epistaxe e, mais raramente, sangramento gengival, púrpura, petéquias e menorragia (DEDET & PRATOLONG, 2003).

A clássica síndrome kala-azar é exemplificada por pacientes tais como os do Sudão que são intensamente infectados em todo o sistema fagocítico mononuclear; desenvolvem doença com risco de morte após período de incubação de semanas a meses; apresentam febre; caquexia intensa; hepatoesplenomegalia, pancitopenia (anemia, trombocitopenia e leucopenia com neutropenia, marcada eosinopenia e uma relativa linfocitose e monocitose) e hipergamaglobulinemia com hipoalbuminemia (MURRAY et al., 2005).

Leucopenia com neutropenia e monocitose são, portanto, as características do quadro leucocitário que falam a favor do diagnóstico de leishmaniose visceral americana (CHAGAS, 1937)

Considerando a evolução clínica da LV, optou-se em dividi-la em três períodos: inicial, de estado e final. No período inicial, as características clínicas podem variar de paciente para paciente, mas na maioria dos casos inclui febre com duração inferior a 4 semanas, palidez cutâneo-mucosa e hepatoesplenomegalia (o baço, geralmente, não ultrapassa 5 cm do rebordo costal esquerdo). Em áreas endêmicas, pode ocorrer ainda uma forma leve ou oligossintomática, com duração de cerca de 15 dias que frequentemente evolui para cura espontânea. O quadro desenvolve-se com febre baixa, palidez cutâneo-mucosa leve, diarréia e/ou tosse não produtiva e pequena hepatoesplenomegalia, sendo facilmente confundida com outros processos infecciosos.

O período de estado caracteriza-se por febre irregular, geralmente associada a emagrecimento progressivo, palidez cutâneo-mucosa e aumento da hepatoesplenomegalia. O

quadro clínico é arrastado, geralmente, com dois meses de evolução, na maioria dos casos associado a comprometimento do estado geral (BRASIL, 2003).

Chegando ao período final, caso não seja feito o diagnóstico e iniciado o tratamento, a doença evolui com febre contínua e comprometimento mais intenso do estado geral acompanhado de desnutrição e edema de membros inferiores que pode evoluir para anasarca. Podem, ainda, ocorrer hemorragias, icterícia e ascite. Geralmente, o óbito ocorre por infecções bacterianas ou sangramentos (normalmente secundários à plaquetopenia). Hemorragia digestiva e icterícia indicam gravidade do quadro (LINDOSO & GOTO, 2006).

Dessa forma, com o passar do tempo, a doença não tratada, em qualquer grupo etário, pode levar a caquexia intensa, doença multissistêmica, sangramento em virtude da trombocitopenia, suscetibilidade a infecções secundárias e morte (MURRAY et al., 2005).

4.5 DIAGNÓSTICO

Os sinais e sintomas clínicos não são patognomônicos de LV. O calazar pode ser confundido com outras condições parecidas como a malária, esquistossomose, tuberculose miliar, linfoma, leucemia. Quando há suspeita de leishmaniose visceral, apenas o diagnóstico laboratorial pode dar a resposta final. Dentre os diversos métodos laboratoriais utilizados, citam-se: parasitológico, imunológico, molecular além de outra possibilidade que se utiliza da inoculação em animais experimentais (SINGH, 2006).

4.5.1 Diagnóstico parasitológico

4.5.1.1 Visualização direta

A demonstração do parasita pode ser feita em material de biópsia ou punção aspirativa do baço, fígado, medula óssea ou linfonodos. O material obtido é utilizado para confecção de esfregaço ou impressão em lâminas, histologia, isolamento em meios de cultura ou inoculação em animais de laboratório (GONTIJO & MELO, 2004).

A visualização direta das amastigotas corados pelo Giemsa é o método diagnóstico padrão-ouro em regiões onde habilidades técnicas estão disponíveis e, portanto, é possível realizar aspirado de tecido e analisar o material à microscopia. A sensibilidade diagnóstica da microscopia em preparações coradas varia de 55 a 95% (MURRAY et al., 2005). Embora o aspirado esplênico, hepático e de linfonodo possa ser utilizado no procedimento de diagnóstico da LV, o Ministério da Saúde do Brasil recomenda a punção aspirativa de medula óssea por ser procedimento mais seguro (BRASIL, 2003).

4.5.1.2 Cultura

A *Leishmania* pode ser cultivada em diferentes meios de cultura, mas os resultados são mais satisfatórios em meio bifásico. A positividade deste método varia entre 50 e 80% e em geral requer uma a duas semanas para dar o resultado positivo. Em virtude dos elevados riscos de contaminação e a demora nos resultados esta metodologia é pouco utilizada na prática para o diagnóstico da doença (SINGH, 2006).

5.5.1.3 PCR

A reação em cadeia da polimerase, PCR, é uma técnica molecular altamente sensível que pode ser utilizada no diagnóstico da LV. Parte do material coletado do aspirado deve ser congelado ou preservado em etanol a 70% e submetido a extração de DNA. Para o

diagnóstico são utilizados iniciadores dirigidos para regiões repetitivas do DNA de cinetoplasto kDNA (MURRAY et al., 2005, VOLPINI et al., 2004, WEIGLE et al., 2002). A sensibilidade desta metodologia é superior a pesquisa do parasito por microscopia, e é especialmente útil no diagnóstico de pacientes com carga parasitária baixa. Entretanto o diagnóstico por PCR apresenta ainda restrições para seu uso na prática diária, em razão de sua complexidade e falta de padronização do método (LINDOSO & GOTO, 2006).

4.5.2 Diagnóstico imunológico

A LV é caracterizada por uma marcada estimulação policlonal de linfócitos B, que resulta em hipergamaglobulinemia e elevados títulos de anticorpos, o que facilita o diagnóstico através de testes sorológicos, evitando os métodos parasitológicos, que são invasivos (GONTIJO & MELO, 2004).

Atualmente, são usados os testes de aglutinação direta (DAT), reação de imunofluorescência indireta (RIFI), ensaio imunoenzimático (ELISA), Teste Imunocromatográfico (ICT) e Imunoblot (SINGH, 2006). No Brasil, os mais utilizados são a RIFI e ELISA, inclusive como testes de escolha para inquéritos populacionais. Entretanto, deve ser lembrado que os testes sorológicos não são específicos ocorrendo reação cruzada com leishmaniose tegumentar, doença de Chagas, malária, esquistossomose e tuberculose pulmonar (GONTIJO & MELO, 2004).

4.5.2.1 Intradermorreação de Montenegro

Trata-se de um teste de resposta imune celular que indica contato do indivíduo com esse antígeno e não é indicativo de que a doença seja atual. Os indivíduos assintomáticos, oligossintomáticos ou aqueles já curados apresentam positividade ao teste. Já na fase ativa da forma clássica a imunossupressão instalada gera um resultado negativo para o teste (LINDOSO & GOTO, 2006)

4.6 TRATAMENTO

Em junho de 1914, nos “Annaes Paulistas de Medicina e Cirurgia”, Gaspar Vianna relatou os excelentes resultados obtidos com a primeira forma eficaz de tratamento da leishmaniose, neste caso, a leishmaniose mucocutânea através da aplicação endovenosa do tártaro emético. No exterior, medicamentos utilizados por Ehrlich, parcialmente ativos nas tripanosomíases, ofereciam bons resultados, no entanto, isso não se repetia em território brasileiro. A partir de então, teve início a investigação da eficácia do tártaro emético como agente terapêutico na leishmaniose mucocutânea. Conforme o relato, os resultados foram bastante satisfatórios com resolução dos casos mais graves observados no Hospital da Santa Casa do RJ (VIANNA, 1914).

Nos trabalhos de Chagas, 1937, as medicações usadas foram a fuadina (antimonial trivalente) e neostibosan (antimonial pentavalente), que proporcionaram numerosas respostas favoráveis, sendo que o neostibosan mostrou-se mais eficaz que a fuadina (CHAGAS, 1937).

Os derivados pentavalentes (Sb+5) têm sido considerados como fármacos de primeira escolha no tratamento dessa protozoose no Brasil (BRASIL, 2003). Inicialmente, utilizavam-se doses muito baixas (10 mg/Kg/dia por 6 a 10 dias), posteriormente, as falhas terapêuticas começaram a ocorrer e iniciou-se a rotina de elevação gradual da dose e da duração do tratamento na tentativa de conter a geração de resistência. Uma revisão de literatura acerca dos tratamentos efetuados em Bihar, na Índia, mostrou que a redução da eficácia da medicação, talvez, seja resultado do uso de doses subterapêuticas (OLLIARO et al., 2005). Por este motivo, a Organização Mundial da Saúde (OMS) e o Centro de Controle de Doenças (CDC) dos Estados Unidos da América têm recomendado doses progressivamente maiores (BRASIL, 2003).

No Brasil, a dose recomenda é de 20mg de Sb+5 kg/dia, com aplicação endovenosa ou intramuscular por, no mínimo, 20 e, no máximo, 40 dias, utilizando-se o limite máximo de 2 a 3 ampolas/dia do produto. O principal efeito colateral do antimoniato-N-metil glucamina dá-se no aparelho cardiovascular com a ocorrência de distúrbios de repolarização (inversão e achatamento da onda T e aumento do intervalo QT). A alteração de nível sérico enzimático com aumento superior a 4 vezes para amilase e 15 vezes para lipase (em relação aos níveis normais) contra-indica a manutenção do tratamento (BRASIL, 2003).

A maioria dos pacientes responde com melhora clínica após 7 a 10 dias. As anormalidades hematológicas melhoram até o final do tratamento e a esplenomegalia desaparece dentro de 06 meses; a maioria converte o teste cutâneo da leishmania para reativo

dentro de 01 ano, presumivelmente sinalizando resistência a infecção. A resolução completa do quadro só é considerada após 06 meses de acompanhamento sem intercorrências conforme Murray et al. (2005) ou, segundo o Ministério da Saúde (2003) após 12 meses. As referidas condutas terapêuticas podem ser modificadas em situações específicas, tais como: doenças já avançadas e quadros de recidiva. Quando há recidiva da doença, institui-se um segundo tratamento com a mesma dose e por período mais prolongado (no máximo 40 dias). Caso a segunda terapêutica seja ineficaz, considera-se o quadro refratário e faz-se uso de esquemas alternativos com drogas de segunda linha.

Neste caso, a anfotericina B consiste numa forma alternativa de tratamento e é o leishmanicida mais potente disponível comercialmente, utilizado na dose de 1mg/kg/dia, em dias alternados (máximo de 3g de dose total) ou, em crianças, na dose total de 15 a 25 mg/kg de peso, administrado em dias alternados. Os efeitos colaterais são dose-dependentes. Um deles é a elevada toxicidade para as células do endotélio vascular, provocando flebite. Durante a infusão pode ocorrer cefaléia, febre, calafrios, astenia, dores musculares e articulares, vômitos e hipotensão. A infusão rápida (menos de 1 hora) é responsável pela instalação de hiperpotassemia, determinando alterações cardiovasculares, às vezes com parada cardíaca. As complicações renais são as mais importantes, embora sejam reversíveis quando se utilizam as doses recomendadas. Assim, graus variados de comprometimento renal ocorrem em praticamente todos os pacientes ao longo do tratamento, podendo cursar, inclusive, com hipopotassemia (BRASIL, 2003).

Outras formulações da anfotericina B (anfotericina-B-lipossomal e anfotericina-B-dispersão coloidal) apresentam, como vantagem, o alto nível de eficácia e menor número de efeitos colaterais com curtos períodos de tratamento (MURRAY et al., 2005). No entanto, o elevado custo destas medicações dificulta muito a sua utilização (OLLIARO et al., 2005). Segundo o Manual de Vigilância e Controle de Leishmaniose Visceral do Ministério da Saúde (2003), a dose recomendada é de 1,0 a 1,5 mg/Kg/dia durante 21 dias, ou como alternativa, 3,0 mg/Kg/dia durante 10 dias. Diferentemente do que ocorre no Brasil em outras regiões como a Índia existe uma elevada taxa de resistência do parasito aos antimoniais pentavalentes.

Atualmente, existem novos fármacos candidatos em fase de estudo que poderão em médio prazo substituir os antimoniais pentavalentes. Dentre estes, destacam-se a paromomicina, sitamaquina e a miltefosina, única formulação oral de tratamento, ainda em estudo (MURRAY et al., 2005). Segundo Bhattacharya (2006), a droga é altamente efetiva e, como efeitos colaterais, pode provocar diarreia e vômitos.

5. RESULTADOS

5.1 RELATO DE CASO 1

Quadro clínico: MCJ, 6 anos, masculino, pardo, natural de Campo Grande (MS), procedente de Imbituba. Paciente atendido na emergência do HJG, em 17 de agosto de 2004, encaminhado de outro serviço de saúde para investigação de esplenomegalia por suspeita de doença hemato-oncológica. A criança apresentava, há cerca de duas semanas, picos febris esporádicos de 38 a 39°C. Há uma semana, estava apresentando queixa de astenia e inapetência. Há quatro dias, haviam surgido manchas vermelhas no corpo. Queixava-se, ainda, de cefaléia leve e dor abdominal esporádicas.

Ao exame físico, o paciente apresentava-se em bom estado geral, tinha mucosas hipocoradas (++) além de palidez cutânea e estava febril. A ausculta cardíaca e pulmonar eram normais. No exame do abdômen, o fígado era palpável a dois centímetros do rebordo costal direito e o baço, palpável a cinco centímetros do rebordo costal esquerdo e não se identificou linfonodomegalia. O paciente foi, então, internado para investigação.

No hemograma solicitado no mesmo dia, apresentava hematócrito de 21,3%, hemoglobina de 6,7 mg/dl, contagem de reticulócitos de 1,4% (ou 99.000) com anisocitose (+), microcitose (+) e hipocromia (+). Na série branca, havia 2.300 leucócitos (38% de segmentados, 2% de bastões, 58% de linfócitos, 2% de linfócitos atípicos e 3% de monócitos) e a contagem de plaquetas de 60.000. A dosagem de LDH foi de 670 mg/dl. As transaminases e fosfatase alcalina e γ -GT eram normais. A avaliação de proteína total e frações tinha a seguinte conformação: proteína total de 7,0 g/dL, albumina de 3,3 g/dL, globulina de 3,7 g/dL, relação A/G – 0,8.

Em 17 de agosto, ao realizar-se punção aspirativa de medula óssea em crista ilíaca póstero-superior esquerda obteve-se o seguinte resultado de mielograma: normocelularidade, relação M/E – 1,7:1, série branca com discreta hipoplasia relativa e absoluta. Cone maturativo preservado, presença de mitoses. Série linfo mono plasmocitária apresentando linfocitose e série vermelha com discreta hiperplasia relativa e absoluta. Ausência de elementos estranhos na amostra analisada.

A partir de então, surgiu a necessidade de melhor apurar os dados da anamnese e, durante tal averiguação, constatou-se que o paciente era natural da cidade de Campo Grande (Mato Grosso do Sul), tinha viajado para essa região há cerca de duas semanas e o início dos sintomas coincidia com o término da viagem. Iniciou-se, então, investigação de leishmaniose

visceral através de sorologia: reação de imunofluorescência indireta (RIFI) e PCR. Em 18 de agosto, o resultado da RIFI foi positivo (título de 1:1280), e em 19 de agosto a PCR também foi positiva em aspirado de medula óssea e no esfregaço corado pelo Giemsa foram encontradas formas amastigotas de *Leishmania*.

Em 19 de agosto iniciou-se tratamento com antimonial pentavalente (antimoniato de N-metil glucamina - Glucantime) na dose de 20mg/Kg/dia. O sexto dia de tratamento foi o primeiro em que o paciente manteve-se afebril. No décimo quarto dia de tratamento houve elevação da dosagem sérica de transaminases com TGO de 196U/L e TGP de 226U/L e por esse motivo reduziu-se a dose para 15mg/Kg/dia. O paciente permaneceu internado em tratamento por 28 dias e apresentou boa evolução clínica com regressão parcial do tamanho do baço. O hemograma do vigésimo oitavo dia de internação hospitalar apresentava hematócrito de 30,3%, hemoglobina de 9,8mg/dl, 5.500 leucócitos (39% de segmentados, 3% de bastões, 48% de linfócitos, 7% de monócitos) e 228.000 plaquetas.

No dia 03 de outubro, dezessete dias após a alta hospitalar, paciente retornou para reavaliação no ambulatório. Nesta consulta ele voltara a apresentar apatia e febre. No hemograma, hematócrito de 26,5%; hemoglobina de 8,9, leucócitos de 6.600 (62% de segmentados, 4% de bastões, 31% de linfócitos e 2% de monócitos), plaquetas de 149.000 com contagem de reticulócitos de 6,4% (221.440).

No novo mielograma, em 11 de outubro, realizado em região esternal, havia hipercelularidade com relação M/E – 1,6:1. A série branca apresentava moderada hipoplasia relativa e absoluta. Cone maturativo estava preservado. A série linfo mono plasmocitária assim como a série megacariocítica, apresentava normoplasia normocítica e a plaquetogênese estava preservada. Na série vermelha, presença de moderada hiperplasia relativa e absoluta. Ausência de elementos estranhos à medula óssea.

Novamente, foi internado e, desta vez, a droga de escolha para o tratamento da recidiva de leishmaniose visceral foi anfotericina B lipossomal na dose de 5mg/Kg/dia por dez dias. Apresentou boa evolução clínica e recebeu alta hospitalar em 22 de outubro para acompanhamento ambulatorial.

Nessa reavaliação, em três de dezembro, o paciente apresentava-se afebril, sem quaisquer outras queixas. Ao exame físico, a ausculta cardíaca e a pulmonar eram normais, fígado e baço não eram palpáveis e, no hemograma, hematócrito de 34,62%, hemoglobina de 11,6, leucócitos de 12.800 (71% de segmentados, 24% de linfócitos, 3% de monócitos) e 209.000 plaquetas.

5.2 RELATO DE CASO 2

Quadro clínico: MAVC, 8a 7m, masculino, branco, natural de Campo Grande (MS), procedente de Imbituba, nenhuma internação anterior.

Paciente tinha história de viagem recente para Campo Grande, onde permaneceu por duas semanas. O irmão, que participou da mesma viagem, foi internado há pouco mais de um mês no HIJG para tratamento de leishmaniose visceral (caso 1). Em 08/09/04, durante a internação do irmão, foi realizada sorologia (RIFI) para pesquisa de *Leishmania* que teve resultado positivo (título de 1:320). Em 23 de setembro, o paciente procurou a emergência com queixa de dor abdominal difusa ocasional e portava ultra-sonografia de abdômen que demonstrava esplenomegalia (12,5 x 6,5 x 9,2cm).

Apresentava hemograma com hematócrito de 35,3%, hemoglobina de 12,1, leucócitos de 5.500 (53% de segmentados, 41% de linfócitos, 3% de monócitos) e 100.000 plaquetas. Optou-se então por internar o paciente para tratamento de leishmaniose visceral.

O mielograma realizado em região esternal em 24 de setembro teve o seguinte resultado: presença de hiperplasia discreta relação M/E – 2,1:1. Série branca com moderada hipoplasia relativa e absoluta; série linf mono plasmocitária apresentando normoplasia normocítica, assim como a série megacariocítica. Plaquetogênese preservada. Série vermelha com moderada hiperplasia relativa e absoluta.

Deu-se início ao tratamento com antimonial pentavalente na dose de 15mg/Kg/dia por 20 dias e não apresentou quaisquer efeitos colaterais. A criança recebeu alta hospitalar com melhora importante do quadro clínico. Na reavaliação, em ambulatório, um mês após a alta hospitalar, estava assintomático e tinha o seguinte hemograma: hematócrito de 42%, hemoglobina de 14,4, leucócitos de 9.000 (55% de segmentados, 40% de linfócitos, 4% de monócitos, 1% de eosinófilos) e 193.000 plaquetas.

5.3 RELATO DE CASO 3

Quadro clínico: DRL, masculino, 2 anos, procedente de Itajaí.

Após 20 dias de internação em outro serviço de saúde, encaminhado em 8 de dezembro de 2006 para investigação de quadro de febre arrastada, diarreia, tosse e emagrecimento.

Quando admitido na emergência do HIJG apresentava história de febre diária há 40 dias (picos de 38 a 40°C) aliviada com dipirona acompanhada de prostração e associada a quadro de tosse seca. Desde o início dos sintomas, mantinha distensão abdominal e teve emagrecimento de cerca de 3 Kg em 30 dias. O quadro clínico evoluiu com episódio de sangramento labial e diarreia líquida, esverdeada, sem produto patológico, quatro eliminações em um dia. No outro serviço onde esteve internado foi medicado com cefepime por 15 dias e não apresentou sinais de melhora.

Ao exame físico, o estado geral do paciente era regular, estava hipocorado (+/4), hidratado, eupnéico. A ausculta cardíaca e pulmonar eram normais. No abdômen, os ruídos hidroaéreos estavam presentes, o fígado era palpável a 5 cm do rebordo costal direito e o baço a 10 cm do rebordo costal esquerdo.

À admissão, apresentava hemograma com hematócrito de 19,6%, hemoglobina de 6,6, leucócitos de 700 (02% de segmentados, 77% de linfócitos, 7% de linfócitos atípicos, 2% de mononucleares atípicos) e 27.000 plaquetas. Procedeu-se, então à internação e à investigação do quadro clínico.

O nível sérico de LDH era de 1.436, as transaminases tinham os seguintes valores: TGO – 60U/L e TGP – 34U/L enquanto γ -GT era de 223U/L. O tempo de protrombina era de 17,5s com atividade de protrombina de 60,5% e RNI de 1,44. o KPTT era de 63,5 com relação D/N de 1,9 e dosagem de fibrinogênio de 2,44g/L. Apresentava, ainda, proteína total de 5,1g/dl, albumina de 2,07g/dl, globulina de 3,0g/dl e a relação albumina / globulina era de 0,6.

Hemocultura e coprocultura não demonstraram crescimento bacteriano. A pesquisa de hematozoários (esfregaço/gota espessa) foi negativa assim como o Monoteste e a reação de Widal para pesquisa de *Salmonella*. A pesquisa de anticorpos contra hepatite A e hepatite C foi negativa assim como a pesquisa de antígeno para vírus B da hepatite (HBsAg).

No terceiro dia de internação hospitalar, o aspirado de medula óssea apresentava o seguinte aspecto: intensa hipoplasia da série granulocítica, intensa linfocitose na série linfomono-plasmocitária, série eritrocítica com intensa hiperplasia e pontilhado basofílico/intensa

hipoplasia da série megacariocítica. Ausência de elementos estranhos na amostra analisada. O resultado da imunofenotipagem demonstrava medula óssea hipocelular e bloqueio maturativo da série granulocítica.

Além disso, a bacterioscopia e cultura do aspirado de medula óssea foram negativos, assim como a pesquisa de bacilo álcool ácido resistente (BAAR) e a pesquisa de fungos.

À admissão, iniciou-se esquema terapêutico com ceftazidima, amicacina e metronidazol, entretanto o paciente evoluiu com piora do estado geral. No segundo dia de internação hospitalar, apresentou episódio de vômito com aspecto em borra de café, desenvolveu um quadro de insuficiência cardíaca congestiva, anasarca e foi, então, encaminhado à unidade de terapia intensiva onde teve esquema terapêutico modificado para meronem, vancomicina e anfotericina, recebeu plaquetas e concentrado de hemácias, teve eletrólitos corrigidos. Recebeu alta da UTI após 48h.

Como não havia diagnóstico diante do quadro clínico apresentado, mas apenas suspeitas de doença onco-hematológica, solicitou-se avaliação pelas equipes de onco-hematologia e reumatologia, cujos pareceres não foram resolutivos, inclusive, o serviço de reumatologia afirmava que a criança não tinha critérios clínicos para doença reumatológica. Diante disso, a história clínica passou a ser investigada minuciosamente. A partir de então, obteve-se a informação de que o paciente era natural do Rio de Janeiro, residia em Itajaí há 08 meses e morara, previamente, em Fortaleza (Ceará). Aventou-se a possibilidade de leishmaniose visceral e solicitou-se pesquisa de leishmania por RIFI e no aspirado de medula óssea: por visualização direta no esfregaço corado por Giemsa e por PCR. Em 11 de dezembro, o resultado da RIFI foi positiva (título de 1:80) e foram visualizadas formas amastigotas de *Leishmania* no esfregaço de medula óssea após análise de 5.000 campos e a PCR foi positiva.

No quarto dia de internação hospitalar, os antibióticos em uso foram mantidos e a anfotericina B foi substituída pela formulação lipossomal. A partir da confirmação, o tratamento foi mantido por 05 dias. Paciente evoluiu, então, com resolução do quadro febril e do quadro cardíaco, recebendo alta hospitalar após dez dias de internação com os seguintes parâmetros no hemograma: hematócrito de 29,1; hemoglobina de 9,5; leucócitos de 5.300 (48% de segmentados; 44% de linfócitos; 5% de monócitos) e 135.000 plaquetas. No retorno para acompanhamento ambulatorial, paciente mantinha-se bem, não teve intercorrências no período, o tamanho do baço e fígado estavam em regressão.

6. DISCUSSÃO

A Leishmaniose visceral é uma protozoose sistêmica e grave, cuja letalidade pode atingir 90%, quando não se institui tratamento adequado em tempo (DEDET & PRATLONG, 2003). Considerada até bem recentemente uma endemia focal de áreas rurais e pobres, sua distribuição geográfica vem se modificando consideravelmente desde meados dos anos 80, quando se observou claramente sua expansão para outras regiões rurais indenes e para a periferia de alguns centros urbanos (BERMAN, 2006, FUNASA, 1999, QUEIROZ, 2004). Dentre estas, estão envolvidas regiões previamente não endêmicas tais como as áreas periurbanas de favelas nas cidades nordestinas de Fortaleza, Natal, João Pessoa, São Luís e Salvador. Trata-se de doença emergente em cidades de médio e grande porte como Campo Grande e Três Lagoas na região Centro-Oeste, Belo Horizonte, Rio de Janeiro, Araçatuba e Bauru na região sudeste (ANTONIALLI et. al., 2007). De um modo geral, há um número significativo de casos relatados de LV em 4 das 5 regiões geográficas brasileiras sendo a região Sul a única a permanecer indene (FUNASA, 1999, ANTONIALLI et. al., 2007).

A mudança do perfil epidemiológico da doença está intimamente relacionada ao processo migratório do campo para a periferia das grandes cidades, que caracteriza um processo de urbanização marcado pela marginalização dos migrantes, restritos à periferia das cidades, em áreas sem condições de moradia adequada. Aí a presença dos flebotomos e a circulação de cães infectados, oriundos das áreas endêmicas, propiciaram a adaptação do parasito ao novo nicho ecológico Boletim epidemiológico – 1999; GONTIJO & MELO, 2004; GUERIN et al., 2002). Com a finalidade de conter a disseminação de LV, criou-se o Programa Brasileiro de Controle da leishmaniose visceral, que se baseia em três medidas: detecção e tratamento de casos humanos, controle dos reservatórios domésticos e controle dos vetores (COSTA et. al., 2007). Isto se dá através de *screening* imunológico e eliminação dos cães soropositivos além do uso de inseticida contra os flebotomíneos (DANTAS-TORRES & BRANDÃO FILHO, 2006). No entanto, o avanço da doença persiste assim como o aumento de sua prevalência indicando que maiores esforços ainda são necessários para o controle da situação (DANTAS-TORRES & BRANDÃO FILHO, 2006).

O estudo da forma como a doença está distribuída ao longo de um território e a maneira como se dissemina para outras áreas remete aos estudos de distribuição espacial de doença como forma de conter o avanço da mesma, que tiveram início já com Hipócrates no século V d.C. Um importante modelo desse tipo de estudo é representado pelo trabalho de Snow (1854), demonstrando o controle de uma epidemia de cólera em Londres após

identificação o foco de transmissão da doença através do mapeamento dos locais de mortalidade. As ciências da saúde estão redescobrimdo a importância das ferramentas de análise espacial no estudo do comportamento das doenças, para identificar áreas de risco e identificar onde medidas de controle deveriam ser implementadas (ANTONIALLI et. al., 2007).

Neste estudo, relatam-se três casos de calazar em pacientes provenientes de áreas endêmicas da doença, sendo dois do município de Campo Grande, Mato Grosso do Sul (casos 1 e 2) e o terceiro do município de Fortaleza, Ceará (caso 3), registrados e notificados em Florianópolis, Santa Catarina.

De acordo com a literatura, a ocorrência do calazar se dá em maior escala entre a população infantil e, quanto maior a incidência da doença, maior o risco para as crianças mais jovens, fato já evidenciado no Brasil por diferentes autores (OLIVEIRA et al, 2006, PEDROSA & ROCHA, 2004, QUEIROZ, et al, 2004). No estudo de Pedrosa e Rocha (2004), a idade dos pacientes variou de 6 meses a 24 anos. Embora tenha atingido uma faixa etária mais elevada, a média de idade manteve-se de $4,9 \pm 3,5$ anos. Nos casos relatados no presente estudo, os pacientes tinham idade de 2, 6 e 8 anos, faixa etária de ocorrência observada, também, nos trabalhos de Chagas em 1937.

De acordo com Queiroz et. al. (2004) e Pedrosa e Rocha (2004), dentre as manifestações clínicas mais frequentemente encontradas no momento da admissão dos pacientes em determinados serviços de saúde, destacaram-se a hepatomegalia, a esplenomegalia, e febre e a palidez. É neste estágio que a maioria dos pacientes chega ao hospital e que surge a oportunidade de firmar o diagnóstico. Considerando-se, também, o quadro clínico descrito por Chagas em 1937, pode-se afirmar que os casos 1 e 3 relatados neste estudo tiveram apresentação clínica clássica de calazar. Ambos iniciaram quadro com febre e prostração com evolução de 15 dias e 40 dias, respectivamente, associados à hepatoesplenomegalia, sem melhora com outros tratamentos instituídos.

Ao chegar à emergência, o caso 1 apresentava-se em *período de estado* conforme classificação do Ministério da Saúde: embora o quadro tivesse iniciado há menos de um mês, o paciente apresentava febre e queda do estado geral além de hepatoesplenomegalia e pancitopenia importantes.

Já no caso 3, no momento da internação, os sinais e sintomas eram compatíveis com o *período final* de evolução da doença. Em virtude da gravidade do quadro, o paciente foi mantido sob cuidados da terapia intensiva durante 48 horas. Apresentava hepatoesplenomegalia volumosas associadas à pancitopenia bastante severa, que levou ao

desenvolvimento de sangramento gastrointestinal (diarréia com melena) e desenvolveu quadro de anasarca (edema generalizado), que são os sinais de gravidade da doença (MURRAY et al, 2005). Em estudo realizado por Queiroz et. al.(2004), fenômenos hemorrágicos estavam presentes em 12,3% dos pacientes no momento da admissão e em cerca de 60% dos pacientes que foram a óbito, portanto um importante sinal de alerta de gravidade da doença. Segundo Kafetzis (2003), o quadro de edema pode ser consequência da hipoalbuminemia, enquanto a hemorragia está associada à trombocitopenia. De fato, o paciente 03 apresentou hipoproteinemia com inversão da relação albumina / globulina. Embora não tenha manifestado hipergamaglobulinemia, típico do calazar, o nível sérico reduzido de albumina é que determinou a inversão da relação. As dosagens de TGO e γ -GT, elevadas no caso 3, também caracterizam gravidade e mau prognóstico.

Quanto às alterações laboratoriais, especialmente, de hemograma, na casuística analisada no trabalho de Queiroz et. al. (2004), a anemia ocorreu em 99,5% dos casos com Hb <5g/dl em 25% dos casos. Verificou-se presença de leucopenia em 85% dos casos e 73% deles cursaram com neutropenia, enquanto 64,8% das crianças internadas tinham contagem de plaquetas inferior a 150.000/mm³. Os casos 1 e 3 relatados neste estudo apresentaram pancitopenia no atendimento de emergência, portanto em concordância com a literatura, sendo que o caso 3 apresentou parâmetros indicativos de maior gravidade com leucócitos de 700 e plaquetas de 27.000, enquanto o caso 2 mantinha valores mais elevados com leucócitos de 2.300 e 60.000 plaquetas.

Em contrapartida, manifestando quadro clínico distinto dos demais, com sinais e sintomas muito discretos e alterações laboratoriais favoráveis a um bom prognóstico, o caso 2 tinha apresentação típica de *período inicial*. A esplenomegalia não era volumosa e foi perceptível apenas ao exame de ultra-sonografia abdominal. No hemograma, a alteração era exclusivamente da série plaquetária, com séries eritrocitária e leucocitária normais. Inclusive, não houve sequer sintomas associados tais como prostração, apatia e nem apresentou febre no período.

O diagnóstico dos casos 1 e 2 deu-se por meio de sorologia e aspirado de medula óssea com pesquisa para *Leishmania* por PCR e visualização das formas amastigotas em preparações coradas pelo Giemsa. O método sorológico utilizado foi a imunofluorescência indireta que mostrou títulos de anticorpos elevados. De acordo com Gontijo (2004) este é o método sorológico mais utilizado no Brasil. Em virtude das possibilidades de reação cruzada, o diagnóstico deve ser confirmado pelo método parasitológico – neste caso, a pesquisa de *Leishmania* por PCR em aspirado de medula óssea e a visualização direta. Embora a

sensibilidade do método parasitológico seja mais elevada em material obtido de aspirado esplênico (MURRAY et. al., 2005; SINGH, 2006). O Ministério da Saúde recomenda que seja realizado o aspirado de medula óssea por tratar-se de procedimento mais seguro com menor chance de sangramento (BRASIL, 2003).

Na RIFI títulos maiores que 1:20 são indicativos enquanto títulos maiores que 1:128 são diagnósticos (SINGH, 2006). Segundo o Ministério da Saúde, consideram-se positivas diluições a partir de 1:80 e, para títulos iguais a 1:40, recomenda-se a solicitação de uma nova amostra em 30 dias (BRASIL, 2003).

Surpreende, ao analisar os dados, que o caso 3, cujo quadro clínico era o de maior gravidade, tenha apresentado título baixo (1:80) quando comparado aos outros dois casos. Tal situação não pode ser consequência de imunossupressão celular desenvolvida pelo paciente em virtude da disseminação da *Leishmania* uma vez que a hipergamaglobulinemia é bastante característica da fase mais avançada da doença.

Os casos 1 e 2 iniciaram tratamento com antimonial pentavalente na dose de 20mg/Kg/dia por 28 dias, conforme preconizado pelo Ministério da Saúde, e 15 mg/Kg/dia por 20 dias respectivamente. Dentre eles, o primeiro foi o único a exibir efeitos colaterais evidenciados pelo aumento das transaminases e, por isso, a dose foi reduzida para 15 mg/Kg/dia. Recebeu, então, alta hospitalar com boa evolução do quadro clínico, no entanto, retornou dezessete dias após a alta hospitalar com recidiva do quadro, apresentando, dessa vez, apatia, febre e, no hemograma, apenas anemia. É possível que a recidiva tenha ocorrido em função de o tratamento ter seguido com dose menor do que a preconizada em função dos efeitos colaterais durante o mesmo período de 20 dias e não por um período mais prolongado.

Em se tratando de recidiva/reativação, o Ministério da Saúde recomenda que o tratamento seja repetido por período mais prolongado (40 dias). Se não houver resultado, há a recomendação de fazer uso das drogas de segunda linha, como a anfotericina B (BRASIL, 2003). No caso aqui relatado (caso1), optou-se por fazer uso imediato de anfotericina B lipossomal na dose de 5mg/Kg/dia por 10 dias, já que o paciente havia apresentado efeito colateral com o uso do antimonial pentavalente. No seguimento, houve melhora do quadro clínico e, na consulta de reavaliação, um mês após a alta hospitalar, fígado e baço já não eram palpáveis e o hemograma estava normal. Em contrapartida, o caso 2 tolerou bem o tratamento iniciado, sem manifestação de efeitos colaterais. Apresentou resposta favorável com melhora do quadro clínico e não manifestou intercorrências na consulta de reavaliação um mês após a alta hospitalar.

Pastorino et. al. (2002), reforça que o Glucantime é usado em nosso meio desde 1950 e ainda é a primeira opção para tratamento com 10% de casos resistentes, nos quais a anfotericina B pode ser usada e, inclusive a lipossomada com redução dos seus efeitos sistêmicos e do período de hospitalização.

No caso 3, em virtude da síndrome infecciosa estabelecida com foco inicial desconhecido, iniciou-se o uso de antibiótico de largo espectro associado à anfotericina B com o objetivo de eliminar, também, uma possível infecção fúngica. Confirmado o diagnóstico de calazar, optou-se por substituir a medicação por anfotericina B lipossomal na dose de 5mg/Kg/dia por cinco dias.

Constatou-se nos três casos registrados em SC, uma grande dificuldade diagnóstica. Inclusive a apresentação clínica da mesma faz diagnóstico diferencial com uma série de outras doenças, especialmente, da classe hemato-oncológica. Tanto o quadro clínico quanto os exames laboratoriais corroboravam com estas outras possibilidades. A hipótese de calazar como diagnóstico para estes quadros foi aventada após instituição de algumas estratégias terapêuticas ineficazes associadas ao uso de recursos diagnósticos que não eram conclusivos diante do quadro clínico que se apresentava. Isso levou ao aprimoramento das investigações na anamnese culminando com o questionamento sobre dados epidemiológicos e, assim, obteve-se a informação de viagem recente para área endêmica.

Considerando-se a mobilidade das populações humanas, doenças consideradas não endêmicas para uma determinada região podem ser esperadas. Neste sentido, o sistema de saúde necessita estar atento para a ocorrência de casos importados ou mesmo de casos autóctones. A capacidade do vetor em adaptar-se aos mais diversos ambientes é um fator de grande relevância para o estabelecimento de novos focos da doença em áreas previamente indenas.

Esta afirmação baseia-se no fato de que, embora a *Lu. longipalpis* não tenha sido até o momento encontrada na fauna de flebotomíneos de Santa Catarina, outras espécies suspeitas de participar da transmissão da leishmaniose visceral como a *Lu. migonei*, estão presentes no Estado. Ressalta-se que no estudo realizado no município de São Vicente Férrer, região da Zona da Mata, Pernambuco há evidência indireta da possível transmissão de *Le. chagasi* por *Lu. migonei* (CARVALHO et al., 2007). Há, também, suspeita de que a mesma espécie possa estar participando da transmissão de *Le. chagasi* no estado do Rio de Janeiro.

(...) ausência de *L. longipalpis* em seis localidades com notificações de casos humanos autóctones de LV, associada à presença de *L. firmatoi*, *L. migonei*, (...) sugere a

possibilidade dessas espécies apresentarem importância epidemiológica na transmissão da LV nas áreas onde não se observa a presença da *L. longipalpis* (...)
(SOUZA et. al. , 2003, p.1883).

Recentemente, foi detectado um caso importado de LV canina em Florianópolis, Santa Catarina (FERNANDES et al., 2008). Considerando a importância do cão no ciclo de transmissão da doença, o deslocamento desses animais representa um risco de disseminação da doença para áreas não endêmicas.

Assim como já observado em outras doenças, os elementos mais importantes da LV são bem compreendidos, mas as atuais estratégias de controle não são suficientes para conter a doença. A solução para a situação paradoxal da LV no Brasil é vista como um compromisso do desenvolvimento científico e vigilância permanente de saúde, mas é também compromisso da justiça social e da melhor qualidade de vida para a população em risco (DANTAS-TORRES & BRANDÃO FILHO, 2006). Dessa forma, o desenvolvimento de políticas públicas com a finalidade de melhorar a saúde individual e comunitária entre a população de risco para LV é crucial e esta perspectiva é particularmente importante no Brasil (DANTAS-TORRES & BRANDÃO FILHO, 2006).

Por esse motivo, os profissionais de saúde devem estar alerta para o diagnóstico da doença e, para tanto, é imprescindível o conhecimento do modo de transmissão, da apresentação clínica, dos métodos diagnósticos e das estratégias disponíveis para terapêutica. Como um alerta aos profissionais de saúde, a LV deve ser sempre incluída no diagnóstico diferencial de pacientes com características epidemiológica, clínica e achados laboratoriais ou, até mesmo, pacientes oligossintomáticos, especialmente se eles têm febre e visceromegalia (PASTORINO et. al., 2002).

7. CONCLUSÃO

São registrados pela primeira vez três casos importados de Leishmaniose Visceral humana diagnosticados em Santa Catarina;

Constatou-se uma grande dificuldade para estabelecimento do diagnóstico da parasitose, possivelmente em face do Estado de Santa Catarina não ser área endêmica da doença;

A ocorrência destes casos está relacionada a viagens anteriores para áreas comprovadamente endêmicas da doença, mostrando a importância da história clínica no estabelecimento do diagnóstico;

Há a necessidade de inclusão da Leishmaniose visceral no diagnóstico diferencial de pacientes portadores de febre de origem não esclarecida, hepatoesplenomegalia e com história epidemiológica compatível.

A dificuldade diagnóstica observada no presente estudo sugere a necessidade de treinamento periódico dos profissionais envolvidos no diagnóstico laboratorial para detecção de *Leishmania* em amostras coradas de medula óssea.

Considerando a atual expansão da doença e sua relação com as intervenções humanas na natureza não se pode desconsiderar a possibilidade de ocorrência de novos casos de LV em regiões indenes.

O atual quadro da LV requer a definição de políticas de saúde visando ao controle da endemia e o desenvolvimento de novos fármacos para o tratamento.

8. REFERÊNCIAS

1. Almeida MC de.; Vilhena V; Barral, A; Barral-Beto M. Leishmanial Infection: analysis of first steps. A review. In.; Memórias do Instituto Oswaldo Cruz. v. 98, nº 7, October, 2003. p. 861-870.
2. Antonialli SAC; Torres TG; Paranhos Filho AC; Tolezano JE. Spatial analysis of American Visceral Leishmaniasis in Mato Grosso do Sul State, Central Brazil. In.: Journal of Infection. v. 54, 2007. p. 509-514.
3. Barata RA; França-Silva JC; Mayrink W; Silva JC da; Prata A; Lorosa ES; Fiúza JA; Gonçalves CM; Paula KM de; Dias ES. Aspectos da ecologia e do comportamento de flebotomíneos em área endêmica da leishmaniose visceral, Minas Gerais. In.: Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical. v. 38, nº 5, set-out, 2005. 421-425.
4. Basano S de A; Camargo LMA. Leishmaniose tegumentar americana: histórico, epidemiologia e perspectivas de controle. In.: Rev. Bras. Epidemiol. v. 7, nº 3, 2004. p. 328-337.
5. Berman J. Visceral leishmaniasis in the New World & Africa. In.: Indian J Med Res. v. 123, march, 2006. p. 289-294.
6. Bhattacharya SK; Sur D; Karbwang J. Childhood visceral leishmaniasis. In.: Indian J Med Res. v.123, march 2006. p. 353-356.
7. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Manual de vigilância e controle da leishmaniose visceral. Brasília: Ministério da Saúde, 2003.
8. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Sistema Nacional de Vigilância em Saúde: relatório de situação: Santa Catarina. Brasília: Ministério da Saúde, 2005.
9. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Leishmaniose visceral grave: normas e condutas. Brasília: Editora do Ministério da Saúde, 2006. 60 p.
10. Brasil. Coordenação de Vigilância das Doenças Transmitidas por Vetores Antropozoonoses. Disponível em:

http://portal.saude.gov.br/portal/svs/visualizar_texto.cfm?idtxt=22141). Acessado em: 29/10/2008.

11. Caldas A JM; Silva DRC; Pereira CCR; Nunes PMS; Silva BP; Silva AAM; Barral A; Costa JML da. Infecção por *Leishmania (Leishmania) chagasi* em crianças de uma área endêmica de leishmaniose visceral americana na Ilha de São Luis-MA, Brasil. In: Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical. v. 34, nº 5, set-out, 2001. p. 445-451.

12. Carvalho MR de; Lima BS; Marinho-Júnior JF; Silva FJ da; Valença HF; Almeida FA; Silva AL da; Bandão-Filho SP. Phlebotomine sandfly species from an American visceral leishmaniasis area in the Northern Rainforest region of Pernambuco State, Brazil. In.: Cad. Saúde Pública, Rio de Janeiro. v. 23, nº 5, mai, 2007. p. 1227-1232.

13. CDC. Center of Disease Control. Disponível em: <http://www.dpd.cdc.gov/dpdx/HTML/Leishmaniasis.htm> . Acessado em: 11/09/2008.

14. Chagas E; Cunha AM; Castro GO; Ferreira LO; Deane L; Deane G; Guimarães FN; Von Paungartem M; Sá B. Leishmaniose visceral americana (Relatório dos trabalhos realizados pela comissão encarregada do estudo da leishmaniose visceral americana em 1937). In.: Memórias do Instituto Oswaldo Cruz. v. 33. 1938. p. 89-283.

15. Costa CHN.; Tapety CMM.; Werneck GL. Controle de leishmaniose visceral em meio urbano: estudo de intervenção randomizado fatorial. In.: Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical. v. 40, nº 4, jul-ago, 2007. p. 415-419.

16. Costa JML; Viana GMC.; Saldanha ACR; Nascimento MDSB; Alvim AC; Burattini M N; Silva AR. Leishmaniose visceral no Estado do Maranhão, Brasil. A evolução de uma epidemia. In.: Cad, Saúde Públ., Rio de Janeiro. v. 11, nº 2, abr/jun, 1995. p. 321-324.

17. Dantas-Torres F; Brandão-Filho SP. Visceral leishmaniasis in Brasil: revisiting paradigms of epidemiology and control. Rev. Inst. Med. trop. S. Paulo. v. 48, nº 3, 2006. p. 151-156.

18. Deane, Leônidas. Entrevista realizada por Nara Britto e Paulo Gadelha no período de 2/1/1987 a 16/6/1988. Fundação Oswaldo Cruz. jul-out, 1994. p. 153-171.

19. Desjeux P. Leishmaniasis: current situation and new perspectives. In.: Comparative Immunology, Microbiology & Infectious Diseases. v. 27, 2004. p. 305-318.

20. Dedet JP, Pratlong F. Leishmaniasis. In.: Manson's Tropical Diseases, COOK GC & ZUMLA A. Eds. Saunders, Elsevier Science Limited, 21st edition, 2003 : 1339-1371.

21. Dutra e Silva JG; Werneck GL; Pires e Cruz MS; Costa CHN; Mendonça IL de. Infecção natural de *Lutzomyia longipalpis* por *Leishmania* sp. em Teresina, Piauí, Brasil. In.: Cad. Saúde Pública, Rio de Janeiro. v. 23, nº 7, jul, 2007. p. 1715-1720.
22. Fernandes A; Bittencourt IA; Báfica A; Grisard EC; Steindel M. Canine visceral leishmaniasis in Florianópolis Santa Catarina, Southern Brazil: detection of an imported case. XXXV Annual Meeting on Basic Research in Chagas Disease and XXIV Annual Meeting of the Brazilian Society of Protozoology. October 27-29, Águas de Lindóia, SP, 2008. p. 9-10.
23. França-Silva JC; Barata RA; Costa RT da; Monteiro EM.; Machado-Coelho GLL; Vieira EP; Prata A; Mayrink W; Nascimento E; Fortes-Dias CL; Silva JC da; Dias ES. Importance of *Lutzomyia longipalpis* in the endemic area of Porteirinha Municipality, Minas Gerais, Brazil. In.: Veterinary Parasitology. v.131, 2005. p. 213-220.
24. FUNASA – Fundação Nacional da Saúde. Boletim eletrônico EPIDEMIOLÓGICO - ANO 02 - Nº 06 - 13/12/2002.
25. FUNASA – Fundação Nacional da Saúde. Boletim eletrônico EPIDEMIOLÓGICO. Evolução temporal das doenças de notificação compulsória no Brasil de 1980 a 1998. Ano III - 1999. Boletim Especial.
26. Genaro O; Marques MJ; Reis AB; Silva ALFF da; Michalik MSM; Costa CA da; Mayrink W; Dias M. Leishmaniose Visceral Americana. In.: NEVES, D. P. (Org.). Parasitologia humana. 10 ed. São Paulo: Atheneu, 2000. p. 56-72.
27. Gontijo CMF; Melo MN. Leishmaniose Visceral no Brasil: quadro atual, desafios e perspectivas. In.: Rev. Bras. Epidemiol. v. 7, 2004. p. 333-347.
28. Gramiccia M; Gradoni L. The current status of zoonotic leishmaniasis and approaches to diseases control. In.: International Journal of Parasitology. v. 35, 2005. p. 1169-1180.
29. Guerin PJ; Olliaro P; Sundar S; Boelaert M; Croft SL; Desjeux P; Wasunna MK; Bryceson ADM. Visceral leishmaniasis: current status of control, diagnosis and treatment, and a proposed research and development agenda. In.: THE LANCET Infectious Diseases. v. 2. August, 2002. p. 494-501.
30. Herwaldt BL. Leishmaniasis. In.: THE LANCET. v. 354, October 2, 1999. p. 1191-1199.
31. Kafetzis DA. An Overview of Paediatric Leishmaniasis. In.: Journal of Postgraduate Medicine. v. 49, 2003. p. 31-38.

32. Kierszenbaum AL. Histologia e Biologia Celular: uma introdução à patologia. RANGEL, N. V.; AZEVEDO, A. A. Tradutores. Rio de Janeiro: Elsevier, 2004.
33. Lainson R; Rangel EF. *Lutzomyia longipalpis* and the eco-epidemiology of American visceral leishmaniasis, with particular reference to Brazil – A Review. In.: Mem Ins Oswaldo Cruz. v. 100, nº 8, december, 2005. p. 811-827.
34. Lima MVN de; Oliveira RZ de; Lima AP de; Felix MLO; Silveira TGV; Rossi RM; Ueslei T. Atendimento de pacientes com leishmaniose tegumentar americana: avaliação nos serviços de saúde de municípios do noroeste do Estado do Paraná, Brasil. Cad. Saúde Pública, Rio de Janeiro. v. 23, nº 12, dez, 2007. p. 2938-2948.
35. Lima Filho JHC; Steindel M. Aspectos clínicos e epidemiológicos da leishmaniose cutânea no Estado de Santa Catarina. Arquivos Catarinenses de Medicina. Florianópolis, v. 27, n. 1-4, 1998. p. 25-31.
36. Lindoso JAL; Goto H. Leishmaniose Visceral. In.: LOPES, A. C.; VICENTE, A. N. Organizadores. Tratado de clínica médica. São Paulo: ROCA, 2006. p. 4121-4126.
37. Mestre GL da C; Fontes CJF. A expansão da epidemia da leishmaniose visceral no Estado de Mato Grosso, 1998-2005. In.: Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical. v. 40, nº 1, jan-fev, 2007. p. 42-48.
38. Murray HW; Berman JD; Davies CR; Saravia NG. Advances in Leishmaniasis. In.: www.thelancet.com. v. 366, October 29, 2005. p. 1561-1577.
39. Oliveira ALL de; Paniago AMM; Dorval MEC.; Oshiro ET; Leal CR; Sanches M; Cunha RV da; Bóia MN. Foco emergente de leishmaniose visceral em Mato Grosso do Sul. In.: Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical. v. 39, nº 5, set-out, 2006. p. 446-450.
40. Oliveira SS de; Araújo TM de. Avaliação das ações de controle da leishmaniose visceral (calazar) em uma área endêmica do Estado da Bahia, Brasil (1995-2000). In.: Cad. Saúde Pública, Rio de Janeiro. v. 19, nº 6, nov-dez, 2003. p. 1681-1690.
41. Olliaro PL; Guerin PJ; Gerstl S; Haaskjold AA; Rottingen JA; Sundar S. Treatment options for visceral leishmaniasis: a systematic review of clinical studies done in India, 1980-2004. In.: <http://infection.thelancet.com> . v. 5, December, 2005. p. 763-774.
42. Pastorino AC; Jacob CMA; Oselka G; Carneiro-Sampaio MMS. Visceral leishmaniasis: clinical and laboratorial aspects. In.: Jornal de Pediatria. v. 78, nº 2, 2002. p. 120-127.

43. Pedrosa CMS; Rocha EMM da. Aspectos clínicos e epidemiológicos da leishmaniose visceral em menores de 15 anos procedentes de Alagoas, Brasil. In.: Revista Brasileira de Medicina Tropical. v. 37, nº 4, jul- ago, 2004. p. 300-304.
44. Pessôa SB; Martins AV. Parasitologia médica. 10 ed. Rio de Janeiro: Ed. Guanabara Koogan: 1977.
45. Piscopo TV; Azzopardi CM. Leishmaniasis. In.: Postgrad Med J. v. 82, 2006. p. 649–657.
46. Pita-Pereira D de; Cardoso MAB; Alves CR; Brazil RP; Britto C. Detection of natural infection in *Lutzomyia cruzi* and *Lutzomyia forattinii* (Diptera: Psychodidae: Phlebotominae) by *Leishmania infantum chagasi* in na endemic area of visceral leishmaniasis in Brazil using a PCR multiplex assay. In.: Acta Tropica. v. 107, 2008. p. 66-69.
47. Pondé R; Mangabeira O; Filho; Jansen G. Alguns dados sobre a leishmaniose visceral americana e doença de Chagas no Nordeste Brasileiro. Relatório de uma excursão realizada nos Estados do Ceará, Pernambuco e Baía. In.: Memórias do Instituto Oswaldo Cruz. v.37, nº 7, 1942. p. 333-367.
48. Queiroz MJA; Alves JGB; Correia JB. Leishmaniose visceral: características clínico-epidemiológicas em crianças de área endêmica. In.: Jornal de Pediatria. v. 80, nº 2, 2004. p. 141-146.
49. Rey LC; Martins CV; Ribeiro HB; Lima AAM. Leishmaniose visceral americana (calazar) em crianças hospitalizadas de área endêmica. Jornal de Pediatria. v. 81, nº1, 2005. p. 73-78.
50. Saha S; Mondal S; Banerjee A; Ghose J; Bhowmick S; Ali N. Immune responses in kala-azar. In.: Indian J Med Res. v. 123, March, 2006. p. 245-266.
51. Santa Catarina (Estado). Secretaria de Estado da Saúde. Sistema Único de Saúde. Diretoria de vigilância epidemiológica. Gerência de controle de zoonoses. Vigilância de Leishmaniose Tegumentar Americana (LTA). Guia de Orientação. Santa Catarina, 2006.
52. Santa Catarina (Estado). Secretaria De Estado Da Saúde. Sistema Único De Saúde. Diretoria De Vigilância Epidemiológica. Gerência De Controle De Zoonoses. Levantamento de fauna flebotomínica relacionado ao surto de leishmaniose tegumentar americana em Blumenau – SC. Florianópolis, 2006.
53. São Paulo (Estado). Secretaria de Estado da Saúde, Superintendência de Controle de Endemias - SUCEN e Coordenadoria de Controle de Doenças - CCD. Manual de Vigilância e

Controle da Leishmaniose Visceral Americana do Estado de São Paulo. CAMARGO-NEVES. V. L. F. de. Coordenadores. São Paulo: A Secretaria, 2006.

54. São Paulo (Estado). Secretaria de Estado da Saúde, Superintendência de controle de endemias – SUCEN. Disponível em <http://www.sucen.sp.gov.br/doencas/index.htm>

Acessado em 20/09/2008.

55. São Thiago PT; Guida U. Leishmaniose Tegumentar no oeste de Santa Catarina: (Brasil). Rev. Soc. Bras. Med. Trop., v. 23, 1990. p. 201-203.

56. Silva AVM da; Paula AA de; Cabrara MAA; Carreira JCA. Leishmaniose em cães domésticos: aspectos epidemiológicos. In.: Cad. Saúde Pública, Rio de Janeiro, v.21, nº 1, jan-fev, 2005. p. 324-328.

57. Singh S. New developments in diagnosis of leishmaniasis. In.: Indian J Med Res. v. 123, march, 2006. p. 311-330.

58. Souza MB de; Marzochi MC de A; Carvalho RW de; Ribeiro PC; Pontes CS; Caetano J M; Meira AM. Ausência da *Lutzomyia longipalpis* em algumas áreas de ocorrência de leishmaniose visceral no Município do Rio de Janeiro. In.: Cad. Saúde Pública, Rio de Janeiro. v.19, nº 6, nov-dez, 2003. p. 1881-1885.

59. SVS - Secretaria de Vigilância em Saúde. Boletim eletrônico EPIDEMIOLÓGICO - ANO 03 - Nº 05 - 12/12/2003.

60. Teixeira MJ; Teixeira CR; Andrade BB; Barral-Netto, M; Barral A. Chemokines in host-parasite interactions in leishmaniasis. In.: TRENDS in Parasitology. v. 22, nº 1, January, 2006. p. 32-40.

61. Vianna G, Sobre o tratamento da leishmaniose tegumentar. In.: Opera Omnia. Ed. L. Brazilienses: MCMLXII. Trabalho publicado nos Annaes Paulistas de Medicina e Cirurgia. v. 2, nº 6. São Paulo, junho, 1914. p. 167-169.

62. Volpini AC; Passos VM; Oliveira GC; Romanha AJ. PCR-RFLP to identify *Leishmania* (Viannia) *braziliensis* and *L. (Leishmania) amazonensis* causing American cutaneous leishmaniasis. Acta Trop. v. 90, 2004. p. 31-37.

63. Weigle KA; Labrada LA; Lozano C; Santrich C; Barker DC. PCR-based diagnosis of acute and chronic cutaneous leishmaniasis caused by *Leishmania* (Viannia). J Clin Microbiol. v. 40, 2002. p. 601-606.

64. Werneck GL; Rogrigues JrL; Santos MV; Araújo IB; Moura LS; Lima SS; Gomes RBB; Maguire JH; Costa CNH. The burden of *Leishmania chagasi* infection during an urban outbreak of visceral leishmaniasis in Brazil. In.: Acta Tropica. v. 83, 2002. p. 13-18.
65. Wilson ME; Jeronimo SMB; Pearson RD. Immunopathogenesis of infection with the visceralizing *Leishmania* species. In.: Microbial Pathogenesis. v. 38, 2005. p. 147-160.